

# Рациональный выбор комбинированного орального контрацептива для предупреждения незапланированной беременности у женщин раннего репродуктивного возраста. Преимущество объединения гормонов с фолатами

Профессор Е.В. Уварова

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Проблема сохранения общего и репродуктивного здоровья молодежи, особенно в современных условиях, имеет первостепенную важность. Фундамент здоровья женщин детородного возраста закладывается с первых дней жизни. В статье представлены общая картина репродуктивного здоровья женщин и факторы на него влияющие. Освещена роль витаминов и минералов в регуляции менструального цикла. Продемонстрирована эффективность применения препаратов фолиевой кислоты, в частности Метафолина, на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности с целью профилактики врожденных пороков развития и осложнений гестации. В статье показано, что использование комбинированных оральных контрацептивов приносит в организм женщины многообразные лечебные действия и является действенной мерой профилактики многих хронических заболеваний и состояний. Актуальным является применение дроспиренонсодержащих микродозированных гормональных контрацептивов, имеющих в своем составе фолаты. Метафолин® в составе микродозированного гормонального контрацептива Джес® Плюс в известной мере восполняет концентрацию фолатов, необходимую для предупреждения дефектов развития нервной трубки у плода в 27–30 дней беременности, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями.

**Ключевые слова:** репродуктивный возраст, расстройства менструаций, комбинированные оральные контрацептивы, дефекты нервной трубки, Метафолин, фолаты.

**Для цитирования:** Уварова Е.В. Рациональный выбор комбинированного орального контрацептива для предупреждения незапланированной беременности у женщин раннего репродуктивного возраста. Преимущество объединения гормонов с фолатами // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 33–36.

## ABSTRACT

**Rational choice of the combined oral contraceptive for the prevention of unplanned pregnancy in women of early reproductive age. The advantage of a combination of hormones and folates**

Uvarova E.V.

The problem of protecting the general and reproductive health of young people is very important, especially in modern conditions. The foundation of the health of a woman of childbearing age is laid from the first days of her life. The article presents the general picture of women's reproductive health and the factors affecting it. The role of vitamins and minerals in the regulation of the menstrual cycle is highlighted. The effectiveness of the use of folic acid preparations, in particular Metafolin®, is demonstrated at the stage of pregravid preparation and during pregnancy in order to prevent congenital malformations and complications of gestation. The article shows that the use of combined oral contraceptives brings a variety of therapeutic actions to the woman's body and is an effective measure for the prevention of many chronic diseases and conditions. The use of drospirenone-containing microdosed hormonal contraceptives with folates in their composition is currently topical. Metafolin® in the microdosage hormone contraceptive Yas® plus to some extent compensates for the folate concentration necessary to prevent neural tube defects in the fetus in the 27–30 days of pregnancy, which is confirmed by numerous clinical studies.

**Key words:** reproductive age, menstruation disorders, combined oral contraceptives, neural tube defects, Metafolin, folates.

**For citation:** Uvarova E.V. Rational choice of the combined oral contraceptive for the prevention of unplanned pregnancy in women of early reproductive age. The advantage of a combination of hormones and folates // RMJ. 2018. № 5(1). P. 33–36.

Репродуктивный возраст — период жизни, в течение которого женщина способна к вынашиванию и рождению ребенка. В соответствии с современной периодизацией функциональной активности и реалиями

репродуктивного здоровья современной женщины способность к зачатию проявляется начиная с менархе. Поэтому (при углубленном изучении возрастных изменений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы

(STROW+10)) в 2011 г. международные эксперты предложили считать ранним репродуктивным возрастом период жизни от менархе до 17–18 лет [1, 2].

Актуальность вопросов сохранения репродуктивного здоровья в раннем репродуктивном возрасте крайне высока, т. к. именно в этом возрасте формируется репродуктивный потенциал нации на ближайшие 10 лет. К 17–18 годам заканчиваются основные процессы формирования репродуктивной функции женского организма, складывается репродуктивное поведение женщины (стереотип отношений с половым партнером, приверженность тем или иным методам контрацепции и др.) [3].

Выборочное обследование репродуктивного здоровья населения России в 2011 г. показало, что к 18 годам 41,9% российских молодых женщин уже имели сексуальный опыт (хотя бы один половой контакт): до 15 лет — 3,9%, к 16 годам — 11% и к 17 годам — 24%. В то же время опрос девочек в возрасте 15–17 лет выявил, что все эпизоды сексуальных контактов осуществлялись без оформления брачных отношений [4–6].

Комплексная оценка репродуктивных установок показала, что большинство (90%) девушек ориентированы на отсроченную беременность ввиду стремления получить профессиональное образование и материальную независимость от родителей и полового партнера [7]. Чем раньше подростки вступают в сексуальные отношения, тем меньше вероятность использования ими контрацепции [8–10].

Исходом подобной ситуации являются незапланированная беременность или нежеланные роды. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год около 3 млн девушек в возрасте 15–19 лет подвергаются небезопасному аборту, в глобальных масштабах на 1000 девушек этого возраста приходится 49 рождений. Ежегодно около 16 млн девушек в возрасте 15–19 лет и около 1 млн девочек до 15 лет рожают. Осложнения во время беременности и родов служат второй причиной смерти девушек в возрасте 15–19 лет, а дети матерей-подростков подвергаются значительно более высокому риску смерти, чем дети, родившиеся у женщин в возрасте 20–24 лет [11, 12].

В то же время эксперты ВОЗ постулировали для всех заинтересованных в обеспечении безопасного репродуктивного поведения подростков и молодежи три правила:

1. предупреждать нежеланную беременность путем высокоэффективных методов контрацепции;
2. предупреждать инфекции, передаваемые половым путем;
3. предостерегать от отчаянных, необдуманных поступков [13].

Согласно критериям медицинской пригодности ВОЗ, «для отказа от какого-либо метода исключительно на основании возраста не существует медицинских причин». В первую очередь это касается комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции в 5-м пересмотре с позиций доказательной медицины высокого уровня свидетельствуют о том, что КОК могут назначаться начиная с менархе до 40 лет без ограничений [14].

В Европе сексуально активные молодые женщины выбирают КОК в 30–50% случаев, тогда как в России этот показатель в 2–3 раза ниже на протяжении последних лет [15, 16].

Низкая приверженность пациенток КОК нередко обусловлена предвзятым отношением медиков к назначению гормональных препаратов молодым девушкам

и необходимостью соблюдения режима лечения. Женщины не всегда осознают, что они приняли таблетки не вовремя, поэтому проблему пропущенных таблеток КОК можно решить соответствующими разъяснениями важности соблюдения режима приема. Неорганизованное поведение женщин, принимающих КОК, влечет у них обеспокоенность и страх незапланированной беременности, с одной стороны, и нарушение ритма менструаций — с другой [17].

Известно, что ритм и характер менструаций являются чутким индикатором состояния общего и репродуктивного здоровья женщины. В последнее время отмечается рост расстройств менструаций у подростков и женщин репродуктивного возраста. Это связывают с социально-экономическими факторами, ростом числа инфекционных и соматических заболеваний, сохраняющейся высокой частотой абортов и связанных с ними осложнений, увеличением частоты воспалительных заболеваний женских половых органов, обусловленных инфекциями, передаваемыми половым путем [18].

Расстройства менструаций характеризуются изменением цикличности, продолжительности и объема менструальной кровопотери. Как правило, для коррекции расстройств менструаций, а также мастопатии у подростков и молодых женщин применяются КОК ввиду доказанного благотворного их влияния на эндометрий и проявления предменструального синдрома и дисменореи [19].

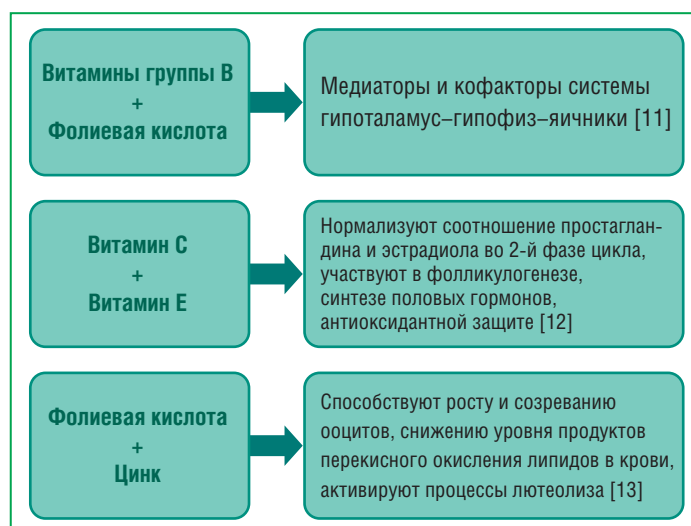
Не стоит забывать, что применение КОК сопряжено с повышенной потребностью в микронутриентах и витаминах [20]. Курсовой прием КОК при расстройствах менструаций ставит вопрос об использовании дополнительных средств устранения нутриентного дефицита, зачастую являющегося изначально тем фактором, на фоне которого и возникают расстройства менструаций [21, 22]. Важно отметить, что в настоящее время на территории Российской Федерации у женщин повсеместно отмечается выраженный дефицит значительной части витаминов и минералов, причем нутриентный дефицит носит сочетанный характер и обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенний период [23, 24].

Витаминная недостаточность может быть:

- первичной (алиментарной) — вызвана экзогенными факторами, связанными с дефицитом витаминов в пище;
- вторичной — вызвана эндогенными факторами: нарушением всасывания, транспорта, метаболизма витаминов в организме.

Эндогенные гиповитаминозы часто сопровождают хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический энтерит, дисбактериоз, гельминтозы, хронический панкреатит), онкологические заболевания, затяжной инфекционный процесс, системные заболевания соединительной ткани.

К факторам риска развития гиповитаминозов относятся плохое и несбалансированное питание, вегетарианство, заболевания внутренних органов, эндокринопатии, генетические дефекты ферментных систем, транспорта и метаболизма витаминов на фоне приема лекарств. Кроме того, имеет место повышенный расход витаминов в период интенсивного роста, полового созревания, беременности, лактации, физического и психического напряжения. Роль витаминов и минералов в регуляции репродуктивной системы женщины очень важна (рис. 1), и их недостаток негативно влияет на женское здоровье [25, 26].



**Рис. 1.** Роль витаминов и минералов в регуляции репродуктивной функции женщины

Новаторским направлением развития гормональных контрацептивов явилась разработка КОК, в состав которых добавлены витаминные комплексы. Одним из таких современных КОК является препарат Джес® Плюс, в состав которого входит 20 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона и 451 мкг Метафолина (левомефолат кальция). Препарат применяется в следующем режиме: 24 дня приема, 4 дня пропуск.

На совещании Консультативного комитета продуктов питания и лекарственных средств (FDA) в 2003 г. было выдвинуто предположение, что КОК могут служить обоснованным способом доставки фолатов у женщин детородного возраста [27].

Метафолин® (левомефолат кальция) в настоящее время заменил фолиевую кислоту в некоторых витаминных добавках и лекарственных препаратах, с тем чтобы стало возможно непосредственное использование природной формы фолата [28, 29]. Метафолин® — стабильная форма натуральных фолатов, присутствующих в продуктах питания (например, фруктах и овощах), и доминирующих фолатов, обнаруживаемых в норме в циркулирующей крови. После приема Метафолин® быстро всасывается и, диссоциируя на L-5-метил-тетрагидрофолат и кальций, включается в фолатный пул организма. В отличие от фолиевой кислоты Метафолин® не нуждается в преобразовании, для того чтобы стать биологически активным. Метафолин® непосредственно используется организмом в неизменном виде, независимо от генетических вариантов фолатпревращающих ферментов, которые контролируют активацию фолиевой кислоты. Добавление Метафолина рекомендовано медицинским сообществом для повышения уровня фолиевой кислоты в целях снижения риска развития дефектов нервной трубки при беременности, наступившей во время приема препарата (при нарушении режима приема) или вскоре после отмены препарата с целью зачатия ребенка. Однако роль фолатов в обеспечении жизнедеятельности организма на этом не исчерпывается. КОК, содержащие фолаты, компенсируют скрытые и явные проявления фолатного дефицита у женщин, не планирующих беременность в настоящее время, в т. ч. не осведомленных о преимуществах фолиевой кислоты [30, 31].

Фолатами называют водорастворимый комплекс витаминов группы В, представляющий собой кофакторы в переносе одноуглеродных соединений в про-

цессе цикла метилирования, ответственный за синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), нейромедиаторов и экспрессию генов. Метилирование ДНК обеспечивает функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку.

Фолаты поступают в организм с пищей (субпродукты, бобовые, зеленые растения, яйца, грибы, дрожжи) и под воздействием метилентетрафолатредуктазы (МТГФР) превращаются в активный метаболит — тетрагидрофолат. У современных людей имеется выраженный разброс активности МТГФР вследствие широкого полиморфизма экспрессии ее генов-активаторов, что отражается на уровне циркулирующих в крови фолатов и возникновении последствий фолатного дефицита [32].

Фолиевая кислота — синтетическая форма фолатов, которая присутствует лишь в обогащенных продуктах питания, пищевых добавках и лекарственных препаратах. Фолиевая кислота становится биологически активной только после превращения с помощью ферментов в L-5-метил-тетрагидрофолат во время и после всасывания в кишечнике [27].

Дефицит фолатов у взрослого человека может привести к развитию мегалобластной анемии, характеризующейся аномально большими эритроцитами в костном мозге и большим количеством эритроцитов в периферической крови. Известно также, что фолаты играют важную роль в синтезе белка, участвуют в обмене веществ, процессах размножения клеток и роста тканей.

С низким потреблением фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован низкий индекс психического развития, высокая частота когнитивных нарушений, повышенный риск аутизма и шизофрении у детей [32]. Существует четкая зависимость частоты порока нервной трубки у плода от уровня фолатов в эритроцитах крови беременной [33–37]. Поэтому фолатный статус матери во время беременности имеет крайне важное значение для последующего развития ребенка. Необходимо использовать все возможности для профилактики осложнений во время беременности и предупреждения рождения детей с экстремально низкой массой тела и различными пороками развития [38, 39].

По данным литературы, с низким уровнем фолиевой кислоты в организме связаны более 80 врожденных пороков развития (например, трисомия 13 и 18, аутосомные рецессивные синдромы, такие как Меккеля — Грубера, дефекты нервной трубки) [40]. К дефектам нервной трубки относятся анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, возникающие при структурном развитии нервной системы, которое завершается в течение 28 дней после зачатия, когда женщина может еще не осознавать, что беременна. Это объясняет рекомендации многих организаций здравоохранения использовать фолатные добавки до зачатия. Так, в США, согласно существующим рекомендациям, все женщины, планирующие беременность или способные забеременеть, должны принимать добавки фолиевой кислоты в дозе 400–800 мкг [41, 42]. Прием добавок фолиевой кислоты следует начинать не позднее одного месяца до зачатия и продолжать ежедневно на протяжении первых 2–3 месяцев беременности [43]. Государственные органы стран Европы и национальные общества рекомендуют использование добавок фолиевой кислоты в период зачатия в дозе 400 мкг ежедневно на протяжении не менее одного месяца до зачатия и в течение первых 3-х месяцев беременности [44, 45]. Исследователи по всему миру заключают, что прием фолиевой



кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности значительно снижает частоту врожденных дефектов нервной трубки у плода [46–48].

Кокрановский обзор, включающий данные пяти исследований, был основан на обследовании 6105 женщин: 1949 женщин, у которых есть в семье ребенок с дефектами нервной трубки, и 4156 женщин безотягощенного анамнеза. Результаты анализа данного обзора показали высокую эффективность (до 72%) ежедневного применения фолиевой кислоты в дозах 360–4000 мкг в день до 12-й недели беременности [49].

Следствием дефицита фолатов во время беременности является также целый спектр различных аномалий мозга, конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелина верхнего неба, омфалоцеле [50]. Наиболее часто (примерно у 1 из 100 новорожденных) встречаются пороки сердечно-сосудистой системы. Дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении 4-х недель до зачатия и первых 12 нед. беременности снижает риск развития врожденного порока сердца на 26% и дефекта сердечной перегородки на 40% [51]. Кроме того, на данный момент достоверно известно, что низкие концентрации фолиевой кислоты способствуют снижению жизнеспособности и способности к инвазии клеток трофобласта [52]. Y. Wang et al. в исследовании с участием 172 206 женщин показали значительное снижение частоты преждевременных родов у женщин, принимавших фолиевую кислоту в период прегравидарной подготовки и в I триместре беременности [39].

Особое внимание в последнее время уделяется изучению факторов риска развития такого серьезного осложнения беременности, как преэклампсия, связанная с дефицитом фолатов. Так, в исследовании с участием 7669 женщин показано снижение частоты развития преэклампсии у принимавших фолаты с начала II триместра беременности в сравнении с не принимавшими фолиевую кислоту до и во время беременности (3,14% и 4,21% соответственно). Авторы подчеркивают, что наиболее значимы фолаты для женщин с повышенным риском развития преэклампсии [53]. В исследовании [54] (n=3647) показано снижение риска развития преэклампсии на 40% у беременных, которые начали прием фолиевой кислоты за 1 мес. до начала гестации.

Большое количество исследований препарата Джес® свидетельствуют о его эффективности и переносимости, положительном влиянии на регуляцию менструального цикла [55, 56]. Препарат Джес® Плюс обладает улучшенными лечебными и профилактическими свойствами. Важно отметить, что одновременное применение этинилэстрадиола, дроспиренона и левомефолата кальция (Мегафолина) в одной таблетке Джес® Плюс не влияет на фармакокинетику каждого из компонентов. Уровень фолатов в эритроцитах свидетельствует о стабильной компенсации фолатного статуса и снижении уровня гомоцистеина, который сохраняется в течение 20 нед. после отмены препарата у половины пользователей.

Так, в исследовании A.J. Magg et al. 262 здоровые женщины в возрасте 18–40 лет, нуждающиеся в контрацепции, принимали на протяжении 6 менструальных циклов контрацептивный препарат, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона и левомефолат кальция. Авторы продемонстрировали, что к концу наблюдения (на 24-й неделе) концентрация фолиевой кислоты увеличилась на 40% от исходного уровня и к концу наблюдения составляла  $1406 \pm 440$  нмоль/л [57].

Поскольку беременность может наступить на фоне приема КОК или вскоре после их отмены, добавление фолатов к КОК гарантирует, что женщины будут получать рекомендованную суточную дозу фолиевой кислоты задолго до возникновения беременности.

Таким образом, посредством рациональной контрацепции достигается не только надежная защита от беременности и ощущение свободы в реализации репродуктивных планов, но и появляется возможность для подготовки к беременности благодаря созданию необходимого фолатного уровня [58] для её реализации и профилактики развития дефектов нервной трубки и других врожденных пороков [59].

## Литература

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. 2012. Vol. 19(4). P.387–395.
2. Юренива С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II: Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы // *Акушерство и гинекология*. 2014. №4. С.17–24 [Jurėnėva S.V., Il'ina L.M. Starenie reproduktivnoj sistemy zhenshhin: ot teorii k klinicheskoj praktike. Chast' II: Rol' gormonal'noj terapii v reshenii problem perehodnogo perioda i rannej postmenopauzy // *Akusherstvo i ginekologija*. 2014. №4. S.17–24 (in Russian)].
3. Молодежь и риски для здоровья (доклад секретариата). Всемирная организация здравоохранения. 64-я сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения А64/25, 28 апреля 2011 [Molodezh' i riski dlja zdorov'ja (doklad sekretariata). Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. 64-ja sessija Vsemirnoj Assamblei Zdravoohranenija А64/25, 28 aprėlja 2011 (in Russian)].
4. Репродуктивное здоровье населения России, 2011/ резюме отчета, М., 2012 [Reproduktivnoe zdorov'e naselenija Rossii, 2011/ rezjume otcheta, M., 2012 (in Russian)].
5. Васильева М.Ю. Результаты анкетирования подростков и молодежи, проведенного на сайте www.ippp.ru // Тез. науч. работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань. 2009. С. 20 [Vasil'eva M.Yu. Rezul'taty anketirovaniya podrostkov i molodezhi, provedennogo na sayte www.ippp.ru // Тез. науч. работ III Vserossiyskogo kongressa dermatovenerologov. Kazan'. 2009. S. 20 (in Russian)].
6. Уварова Е.В., Буралкина Н.А. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2010. №2. С.141–145 [Uvarova E.V., Buralkina N.A. Sovremennye predstavlenija o reproduktivnom zdorov'e devochek (obzor literatury) // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2010. №2. S.141–145 (in Russian)].
7. Лещенко Я.А., Боева А.В., Лещенко О.Я., Гущенко А.В. Образ жизни, брачно-семейные и репродуктивные установки подростков // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2009. №4. С.85–95 [Leshchenko Ja.A., Boeva A.V., Leshhenko O.Ja., Gushhenko A.V. Obraz zhizni, brachno-semejnye i reproduktivnye ustanovki podrostkov // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2009. №4. S.85–95 (in Russian)].
8. Apter D. et al. Reproductive choices in adolescents // *Gynaecol Forum*. 2013. Vol 18(3). P.1–32.
9. Rotermann M. Sexual behaviour and condom use of 15- to 24-year-olds in 2003 and 2009/2010 // *Health Rep* 2012. Vol 23(1). P.41–45.
10. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Arkhipova M.P., Lichak N.V. Reproductive health of adolescents in Russia: statistics, problems and prospects of improvement // *Gynecol Endocrinol*. 2014. Vol 20(S1). P.2–5.
11. Информационный бюллетень №346, Сентябрь 2014 г. [Informacionnyj bjulleten' №346, Sentjabr' 2014 g. (in Russian)].
12. Островская Е.А., Гуркин Ю.А. Медико-социальный прогноз последствий беременности и материнства в подростковом возрасте // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2009. №4. С. 15–22 [Ostrovskaja E.A., Gurkin Ju.A. Mediko-social'nyj prognoz posledstvij beremennosti i materinstva v podrostkovom vozraste // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2009. №4. C. 15–22 (in Russian)].
13. WHO. Adolescent Friendly Health Services — An Agenda for Change. Geneva: WHO; 2016.
14. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
15. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с. [Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Savel'evoj, G.T. Suhih, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo, I.B. Manuhina. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GJeOTAR-Media, 2017. 1008 s. (in Russian)].
16. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е изд М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 1136 с. [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshhi v akusherstve i ginekologii / pod red. V.N. Serova, G.T. Suhih, V.N. Prilepskoj, V.E. Radzinskogo. 3-e izd M.: GJeOTAR-Media. 2016. 1136 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>