Гормональная контрацепция и прегравидарная подготовка: можно ли совместить?

Д.м.н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

В обзоре представлены принципы подготовки к беременности еще на этапе приема гормональных контрацептивов.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, прегравидарная подготовка.

Материнская смертность в нашей стране обусловлена тремя основными причинами: осложнения беременности, родов и послеродового периода, внематочная беременность и аборты. При этом профилактика наступления нежеланной или несвоевременной, или грозящей осложнениями беременности остается проблемной областью охраны здоровья женщины. Статистические данные свидетельствуют, что среди женщин репродуктивного возраста только 10,6% используют гормональную контрацепцию, 12,9% внутриматочные противозачаточные средства, а 76,5% не предохраняются от беременности или применяют малоэффективные методы [1]. Назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) отечественными врачами тормозится множеством предубеждений, большинство из которых не имеют под собой никаких оснований. Но и совместное решение о приеме КОК не всегда выдерживает испытание временем. В особенности это касается молодых женщин (до 25 лет), около 60% которых отказываются от КОК в течение первых 6 мес использования [2]. Большая приверженность взрослых женщин к методу гормональной контрацепции объясняется и более ответственным отношением к своему здоровью, и использованием дополнительных преимуществ гормональных средств, позволяющих осуществлять лечебно-профилактические задачи. У молодых здоровых женщин единственным дополнительным способом мотивации является улучшение состояния кожи, но даже и в этих случаях как врачи, так и пациенты стараются сократить длительность использования КОК до минимально эффективного срока.

Сокращение длительности применения КОК отчасти обусловлено неуверенностью в том, восстановится ли в полной мере репродуктивная функция и не навредит ли прием гормональных препаратов беременности, наступившей сразу после их отмены. Поэтому довольно часто в клинической практике врачи рекомендуют отменить КОК за 2—3 мес до планируемой беременности и использовать эти месяцы для прегравидарной подготовки. Насколько обоснованы эти опасения? Насколько уместна такая «перестраховочная» тактика? И возможно ли совместить предохранение от беременности с прегравидарной подготовкой, чтобы не создавать для женщины новую проблему поиска средства контрацепции на время подготовки к беременности?

Прежде всего следует убедиться в том, что КОК не оказывают негативного влияния на способность к зачатию. После прекращения их использования частота наступления беременности составляет в первом цикле 21%, а во втором—третьем — 46% [3], достигая 72—94% по истечении 1-го года после окончания приема КОК [4], что соответствует популяционной фертильности. Таким образом, молодая женщина, действительно, «рискует» забеременеть в течение первых циклов после отмены КОК, не пройдя адекватную прегравидарную подготовку. Но так ли уж чревата осложнениями эта неподготовленная беременность?

Одним из главных вопросов, касающихся успешного течения и завершения беременности, является вопрос обеспечения развития здорового плода. В структуре патологии состояния плода видное место занимают пороки развития, в том числе и предотвратимые случаи дефектов нервной трубки (ДНТ).

Дефекты нервной трубки являются группой врожденных аномалий, возникающих в течение первых недель развития эмбриона, и занимают при частоте 1:1000 беременностей второе место после пороков сердца [5]. Наиболее частыми формами ДНТ являются анэнцефалия и расщелина позвоночника (*spina bifida*). Анэнцефалия характеризуется незакрытием краниального конца нервной трубки с полным или частичным отсутствием мозга и свода черепа. Анэнцефалия несовместима с жизнью, все носители этого вида ДНТ рождаются мертвыми или умирают вскоре после рождения. Расщелина позвоночника представляет собой обнажение или выход содержимого спинного мозга (оболочек и/или нервной ткани) через костный дефект последующих позвоночных сводов. Большинство детей с расщелиной позвоночника выживают и становятся инвалидами вследствие паралича, потери контроля функций мочевого пузыря и кишечника, гидроцефалии и неспособности к обучению. В обоих случаях ДНТ является результатом аномальной нейруляции (закрытие

e-mail: ms smith@list.ru

нервных складок и нейропор до формирования нервной трубки), процесса, который обычно завершается в течение первых 28 дней после зачатия. Раннее формирование этой врожденной патологии создает трудности в ее предотвращении, так как формирование порока нередко завершается еще до того, как женщина осознает себя беременной. Ежегодно в мире рождаются 300 000 детей и более с расщелиной позвоночника (*spina bifida*) и анэнцефалией, что является не только личной трагедией семей, но и социальной проблемой, связанной с увеличением смертности и инвалидности. Одной из главных причин формирования ДНТ признан дефицит фолиевой кислоты во время беременности [6].

Фолиевая кислота (фолат) была выделена из листьев шпината в 1941 г. Несмотря на важность ее функций, химическая природа фолиевой кислоты редко становилась предметом обсуждения. Между тем то вещество, которое известно нам как фолиевая кислота, является окисленной синтетической формой витамина, не существующего в природе, за исключением обогащенных продуктов, биодобавок и лекарственных средств. Сама фолиевая кислота неактивна как фермент, но в организме она подвергается метаболизму с образованием активных форм — тетрагидрофолата (ТГФ) и его производных, приблизительно 98% фолатов плазмы крови представляет L-5-метилтетрагидрофолат (L-5-МТГФ). Как коэнзим ТГФ переносит гидроксиметильные и формильные группы, участвуя в расщеплении гомоцистеина, гистидина, триптофана и серина, а также в синтезе пурина и ДНК, осуществляя транфер С1 R-группы. После расщепления гомоцистеина ТГФ регенерируется из метилполиглутамата. Поскольку в этот регенеративный процесс вовлечен витамин B_{12}, дефицит витамина B_{12} прямо влияет на фолатный метаболизм, ведя к дефициту ТГФ и накоплению неактивных фолатов. Таким образом, для поддержания нормального метаболизма перечисленных аминокислот необходимы витамины B_6 и B_{12}, но ведущая роль все-таки принадлежит фолиевой кислоте.

Фолаты попадают в организм с продуктами питания, особенно богаты ею такие овощи, как фасоль, шпинат, помидоры. Достойными источниками фолатов являются печень, дрожжи, ростки злаковых культур. В печени и периферических тканях фолаты запасаются в виде неметилированных полиглутаматов. Этот запас позволяет долгое время поддерживать необходимый уровень фолата в крови. Еще один эффективный механизм поддержания концентрации фолатов на случай маргинальных ситуаций обеспечивается высокой реабсорбцией в почках.

Низкая биодоступность пищевых фолатов не позволяет полностью покрыть нужды организма, особенно это касается периодов наибольшей потребности в фолиевой кислоте, а именно беременности и послеродовой лактации. Дефицит фолиевой кислоты во время беременности связан с множеством осложнений, включая не только врожденные дефекты, пороки развития и ДНТ, но также самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды [7]. Вне беременности клинически выраженный дефицит фолатов формируется редко, при наличии мальабсорбции или значительных нарушениях питания (главным образом, в развивающихся странах), и ведет к мегалобластной анемии, как и дефицит B_{12}.

Таким образом, с позиций патофизиологии дефицит фолиевой кислоты имеет последствия двоякого рода. Во-первых, это нарушение синтеза пурина и метилирования ДНК с исходом в аномалии развития плода. Во-вторых, нарушение обмена гомоцистеина, влекущее за собой разнообразные осложнения, связанные не только с течением и успешным завершением беременности, но и с общим кардиоваскулярным риском, даже при субклинических формах дефицита фолата.

Гомоцистеин является сульфгидрилсодержащей аминокислотой, образующейся из метионина, который в больших количествах содержится во всех источниках животного белка. Повышение уровня гомоцистеина ассоциировано с артериальным и венозным тромбозом, кроме того, предполагается, что определение концентрации гомоцистеина натощак позволит выявить лиц с наибольшим риском различных острых коронарных событий. Особый интерес представляет гипотеза, что связь между повышенным уровнем гомоцистеина и увеличением риска тромбоза не зависит от других сосудистых факторов риска [8].

Повышение уровня гомоцистеина часто рассматривается в качестве одного из маркеров сосудистых осложнений беременности и риска ее преждевременной потери. Недостаток фолиевой кислоты, таким образом, оказывается одним из звеньев патогенетической цепи осложнений беременности, обусловленных активацией системы гемостаза.

Беременность сама по себе является тромбофилическим состоянием и сопровождается повышением общего коагуляционного потенциала и функциональной активности тромбоцитов, уменьшением фибринолитической активности крови, снижением активности основного естественного ингибитора свертывания крови антитромбина III, что необходимо для нормального формирования фетоплацентарного комплекса и ограничения кровопотери в родах. Избыточная активация системы свертывания крови приводит к развитию хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), центральное место в патогенезе которого принадлежит сосудисто-тромбоцитарному компоненту гемостаза. При наступлении беременности на фоне дефицита фолатов, высокого уровня гомоцистеина и связанной с ним дисфункции эндотелия, становление фетоплацентарного комплекса изна-

чально происходит в неблагоприятных условиях и может привести к развитию ДВС и неразвивающейся беременности или плацентарной недостаточности. Обусловленный сосудистыми и, возможно, другими механизмами риск преждевременных родов также относится к неблагоприятным последствиям дефицита фолатов во время беременности.

Значение нормального развития плаценты с ранних сроков гестации трудно переоценить. Это своеобразное «окно передачи» как здоровья, так и болезни между матерью и развивающимся эмбрионом может само повреждаться средовыми и генетическими факторами. Повреждение плаценты как сосудистой матрицы всегда многофакторно, подобно заболеваниям церебральных, коронарных или периферических сосудов. Плацентарная патология, прямая (инфаркт или отслойка), опосредованная (привычная потеря беременности, преэклампсия) в качестве одного из ведущих факторов своего возникновения может иметь дефицит витамина B_{12} и/или фолата с последующим нарушением метаболизма «метионин-гомоцистеин».

Существует немало свидетельств, что фолатный статус и гены фолатного метаболизма вовлечены в физиологию женской репродуктивной функции на самых ранних этапах ее реализации. Материнская фолиевая кислота, витамин B_{12}, гомоцистеин и их генетические детерминанты влияют на исходы ЭКО. Так, *MTHFR* 677 CT гетерозиготы имеют высокую долю эмбрионов хорошего качества и высокую частоту наступления беременностей, а *MTHFR* 1793 GA гетерозиготность ассоциирована с низким процентом неудач ЭКО. В то же время гетерозиготность по *FOLR1* 1816 C/delC и 1841G/A связана с повышенным риском потери беременности [9].

Поддержание нормального фолатного статуса, таким образом, является залогом успешного наступления и течения беременности. Дефицит фолиевой кислоты до и во время беременности приводит к замедлению обмена фолатов, нарушению метилирования ДНК, гипергомоцистеинемии, а в результате становится причиной дефектов развития плода, невынашивания беременности, ее гипертензивных осложнений и анемии, преждевременных родов [10]. Вне беременности дефицит фолиевой кислоты может повысить риск сердечно-сосудистых заболеваний и деменции. С другой стороны, не обоснованное соответствующими лечебными показаниями превышение суточной дозы фолиевой кислоты приводит к когнитивным нарушениям и ожирению у детей. В то же время ежедневное потребление фолата в суточной дозе более 300 мкг ослабляет известную взаимосвязь приема алкоголя и риска рака молочной железы [11]. Причиной неблагоприятных последствий фармакологического избытка фолиевой кислоты считается блокирование действия эндогенных фолатов. Существует еще одно объяснение факта однонаправленной зависимости риска онкологической заболеваемости от дефицита и избытка фолиевой кислоты. Полиморфизм гена *MTHFR* ассоциирован с повышенной вероятностью развития некоторых злокачественных заболеваний, хотя суть этой связи неизвестна [12]. Дотация синтетической фолиевой кислоты в таких ситуациях не имеет смысла, потому что отсутствие должной экспрессии фермента не позволяет обеспечить конверсию фолиевой кислоты в ТГФ, и, следовательно, задача восполнения фолатного дефицита не решается при накоплении фолиевой кислоты с непредсказуемыми последствиями этого избытка.

Тем не менее на уровне массовой профилактики обеспечение организма фолатами решается с помощью введения в ежедневный рацион питания препаратов синтетической фолиевой кислоты в дозе 400 мкг всем женщинам репродуктивного возраста, 600 мкг беременным женщинам и 500 мкг кормящим матерям. Доказано, что употребление пищевых продуктов, обогащенных синтетической фолиевой кислотой (данная стратегия используется в США более 10 лет), в период до и после зачатия не устраняет полностью, но значительно редуцирует риск ДНТ [13]. Однако, несмотря на усилия, направленные на улучшение фолатного статуса женщин репродуктивного возраста, т.е. рекомендации по употреблению пищи, богатой фолатами, обогащение пищи фолиевой кислотой и применение пищевых добавок с фолатами, уровень заболеваемости ДНТ снизился меньше, чем ожидалось [13]. В настоящее время как в Европе, так и в Российской Федерации каких-либо мероприятий по фортификации продуктов синтетической фолиевой кислотой не проводится. Следовательно, медицинская стратегия, гарантирующая потребление достаточного количества фолатов при обращении особого внимания на качество этих фолатов, остается актуальной.

Преимуществами синтетической фолиевой кислоты перед натуральными фолатами являются высокая молекулярная стабильность и относительно низкая стоимость. В дополнение к этому натуральные фолаты вплоть до недавнего времени представляли смесь различных стереоизомеров, из которых только часть обладала биологической активностью. Фармацевтическое использование ТГФ было также ограничено его нестабильностью, но эта проблема в недавнем прошлом была преодолена с помощью соли кальция. В настоящее время фолиевая кислота в виде кальциевой соли L-5-метил-ТГФ используется в некоторых витаминных добавках и лекарственных средствах, обеспечивая прямое поступление активной формы фолата в организм.

Несмотря на доступность препаратов фолиевой кислоты, далеко не все женщины фертильного возраста привержены к ее использованию. Отсутствие видимых непосредственных благоприятных эффек-

тов ее приема снижает мотивацию, за исключением тех случаев, когда у женщины имелись неудачи с предшествовавшими беременностями. Напротив, при использовании гормональной контрацепции женщина строго придерживается режима приема, потому что пропуски таблеток влекут за собой не только снижение противозачаточной эффективности, но и нарушения контроля менструального цикла. Исходя из этого, совмещение КОК и фолиевой кислоты представляется удачным решением двух задач: регулярная дотация фолатов и снижение риска наступления беременности на неподготовленном фоне. При этом создается дополнительная мотивация как для приема фолиевой кислоты у женщин, намеренных предохраняться от беременности, так и для приема КОК у женщин, нуждающихся в отсрочке беременности для проведения прегравидарной подготовки.

Новые гормональные контрацептивы, содержащие дроспиренон, этинилэстрадиол и левомефолат кальция, Джес Плюс и Ярина Плюс, как и их предшественники, Джес и Ярина, могут применяться для контрацепции, лечения предменструального синдрома и умеренно выраженной угревой сыпи. В дополнение к этому Джес Плюс и Ярина Плюс являются уникальными противозачаточными средствами, способными повысить уровень фолатов с целью редукции риска ДНТ и сосудистых осложнений беременности, наступившей в короткие сроки после отмены контрацепции. Наличие в составе препаратов левомефолата кальция решает задачу устранения фолатного дефицита более эффективно, чем применение фолиевой кислоты, поскольку левомефолат кальция является активным метаболитом, и это особенно важно при генетической недостаточности ферментов, обеспечивающих превращение фолиевой кислоты в активную форму.

Помимо возможности прегравидарной подготовки, введение фолата в КОК улучшает кардиоваскулярный профиль гормональной контрацепции. В рамках кардиометаболического риска большое значение имеет артериальная гипертензия и лежащая в ее основе дисфункция эндотелия. У большинства женщин при приеме КОК отмечается незначительное повышение артериального давления, не выходящее за пределы нормы, но примерно у 2,5% женщин формируется стойкая артериальная гипертензия. К развитию гипертензии предрасполагают возраст, наследственность, заболевания почек, ожирение, наличие гестационной гипертензии в анамнезе, а возникновение дисфункции эндотелия зависит от многих факторов, в числе которых гипергомоцистеинемия и избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [14].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) подвержена влияниям половых гормонов, в частности, эстрадиола, который увеличивает синтез ангиотензиногена в печени, повышая активность РААС, и прогестерона, конкурентно ингибирующего рецепторы альдостерона и снижающего эту активность. Снижение уровня прогестерона при подавлении овуляции с помощью КОК создает возможность увеличения степени эстрогензависимых минералокортикоидных влияний. Таким образом, применение КОК нарушает балансирующее влияние женских половых стероидов на РААС, в результате чего повышенная эстрадиолом минералокортикоидная активность не встречает противодействия. Именно поэтому у женщин, использующих комбинированную гормональную контрацепцию, возможны задержка жидкости, повышение артериального давления и нарушения сердечного ритма. Но и это не исчерпывает негативных эффектов избыточной активности РААС. Связываясь с минералокортикоидными рецепторами адипоцитов, альдостерон усиливает пролиферацию жировой ткани, тем самым замыкая вторую патологическую цепь эндокринно-метаболических нарушений: гипопрогестеронемия — гиперальдостеронизм — прибавка в массе тела в результате накопления висцерального жира.

Разумеется, негативные последствия приема КОК возникают только у предрасположенных женщин. Но установить эту предрасположенность не всегда удается, поэтому при первичном назначении КОК желательно придерживаться принципа максимальной безопасности препарата.

Наиболее благоприятным кардиоваскулярным фармакологическим профилем из имеющихся в настоящее время комбинированных контрацептивных препаратов обладают микродозированный КОК Джес и низкодозированный КОК Ярина, в состав которых входит дроспиренон. По фармакологическому профилю дроспиренон близок к эндогенному прогестерону и обладает, помимо главной прогестагенной, антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью. Дроспиренон не связывается с глобулинами, переносящими стероидные гормоны, взаимодействуя на 97% с другими белками плазмы. Два основных метаболита дроспиренона не проявляют фармакологической активности [15].

Дроспиренон, как и прогестерон, обладает высоким сродством к рецепторам минералокортикоидов (500 и 100% для человеческого рецептора у дроспиренона и прогестерона соответственно; 100% для рецептора крыс у обоих прогестагенов). Изучение воздействия дроспиренона на биохимические маркеры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы (Е-селектин, MCP-1, PAI-1), по сравнению с прогестероном, другими прогестагенами (медроксипрогестерона ацетат, промегестон), а также спиронолактоном при добавлении к клеточной культуре альдостерона показало, что дроспиренон ингибирует обусловленное альдостероном повышение концентрации обозначенных маркеров, в некоторых

случаях даже превышая аналогичное действие спиронолактона. Другие прогестины или не оказывали положительного влияния (промегестон), или давали отрицательный эффект (медроксипрогестерона ацетат) в отношении маркеров эндотелиальной дисфункции [16].

Кардиоваскулярный профиль препаратов Джес Плюс и Ярина Плюс, содержащих левомефолат кальция, потенциально еще более благоприятен, чем профиль Джес и Ярина. В новых КОК защитное действие дроспиренона в отношении эндотелия, обусловленное снижением активности РААС, удачно дополняется защитным действием левомефолата, нивелирующим негативное влияние гомоцистеина на эндотелиальную функцию. Можно ожидать, что новый препарат будет обладать существенным потенциалом для улучшения функции эндотелия и препятствовать развитию гипертензии, атеросклероза и их последствий, включая инфаркт миокарда и инсульт, формированию почечной дисфункции и уменьшать частоту внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин.

Таким образом, комбинация этинилэстрадиола, дроспиренона и левомефолата является принципиально новым подходом к вопросу предохранения от беременности, позволяющим обеспечить осуществление дополнительных целей, в числе которых прегравидарная подготовка, снижение риска осложнений беременности, рождение здоровых детей и сохранение здоровья женщины во все периоды ее жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В.* Гинекологическая эндокринология. М 2006; 252—284.
2. *Waesthoff C.L., Heartwell S., Edwards S. et al.* Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter? Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 4: 412.
3. *Cronin M., Schellschmidt I., Dinger J.* Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. Obstet Gynecol 2009; 114: 3: 616—622.
4. *Barnhart K.T., Schreiber C.A.* Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. Fertil Steril 2009; 91: 3: 569—663.
5. *Brown J.* Питание в течение жизненного цикла (3-е изд.). Thomson Wadsworth 2008; 109—110.
6. *Wald N.J.* Folic acid and the prevention of neural-tube defects. Lancet 2004; 350: 101—103.
7. *Furness D.L.F., Yasin N., Dekker G.A. et al.* Maternal red cell folate concentration at 10-12 weeks gestation and pregnancy outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 1—5.
8. *Hankey G.J., Eikelboom J.W., Ho W.K., Bockxmeer F.M.* Clinical usefulness of plasma homocystein in vascular disease. Med J Aust 2004; 181: 314—318.
9. *Laanpere M., Altmäe S., Kaart T. et al.* Folate-metabolizing gene variants and pregnancy outcome of IVF. Reprod BioMed Online 2011; 22: 603—614.
10. *Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al.* Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med 2009; 6: e1000061.
11. Yen and Jaffe`s reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. Ed J.F. Strauss III, R.L. Barbieri. 5th ed.
12. *Orjuela M.A., Cabrera-Muñoz L., Paul L. et al.* Risk of retinoblastoma is associated with a maternal polymorphism in dihydrofolatereductase (DHFR) and prenatal folic acid intake. Cancer 2012; published online wileyonlinelibrary.com.
13. *De-Regil L.M., Fernandez-Gaxiola A.C., Dowswell T., Pena-Rosas J.P.* Effects and safety of periconceptional folat supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database System Rev 2010, Is.10, CD007950. DOI:10.1002/114651858.CD007950.pub2.
14. *Reckelhoff J.F.* Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int J Clin Pract 2004; 58: Suppl 139: 13—19.
15. *Rapkin A.J., Winer S.A.* Drospirenone: a novel progestin. Exp Opin Pharmacoter 2007; 8: 989—999.
16. *Seeger H., Wallwiener D., Mueck A.O.* Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. Climacteric 2009; 12: 80—87.