

Контрацепция с фолатами и реальная клиническая практика

Сохранение здоровья женщины и ее будущих детей относится к приоритетным направлениям отечественного здравоохранения. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Байер», обсуждались микронутриентная недостаточность в период гестации и положительное влияние на течение беременности и развитие плода сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, содержащих Метафолин® – стабильную биологически активную форму фолатов. Кроме того, были представлены данные об уникальных возможностях комбинированных оральных контрацептивов, в состав которых тоже входит Метафолин®. Такие контрацептивы позволяют достичь необходимого для нормального функционирования организма уровня фолатов, который сохраняется в течение нескольких недель после их отмены, что при наступлении беременности позволяет снизить риск развития дефекта нервной трубки плода.



Профессор, д.м.н.
В.Н. Прилепская

Заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, президент Российского общества по контрацепции, д.м.н., профессор Вера Николаевна ПРИЛЕПСКАЯ начала выступление с краткого экскурса в историю гормональной контрацепции.

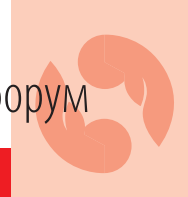
Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения

В 1957 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило первый гормональный препарат Эновид для лечения невынашивания беременности и нарушений менструального цикла и только спустя три года (в 1960 г.) – для гормональной контрацепции. Последующие десять лет стали важным этапом в развитии гормональных контрацептивов. Были синтезированы новые комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые для начала применялись не только с целью защиты от нежелательной беременности, но и для профилактики и лечения различных гинекологических заболеваний. В настоящее время наибольшей популярностью пользуются препараты, содержащие дроспиренон, ввиду его гестагенного, антиандрогенного, антигонадотропного и антиминералокортикоидного эффекта¹.

Известно, что для предменструального синдрома характерен появляющийся за неделю до менструации физический и эмоциональный дискомфорт различной степени выраженности. Это обусловлено негативным действием альдостерона, который связывается с рецепторами в почках, что приводит к задержке натрия и воды в организме, экскреции калия, нагрубанию молочных желез, отекам, вздутию живота, мышечной слабости. Блокируя связывание альдостерона с рецепторами в почках, дроспиренон увеличивает выделение натрия и воды и снижает выраженность вышеперечисленных симптомов. Согласно данным исследования, большинство пациенток с предменструальным дисфорическим синдромом при использовании КОК с дроспиреноном отмечали более значимое улучшение состояния по сравнению с плацебо².

¹ Bart S. Sr., Marr J., Diefenbach K. et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study // Contraception. 2012. Vol. 85. № 1. P. 42–50.

² Yonkers K.A., Brown C., Pearlstein T.B. et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 106. № 3. P. 492–501.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

Новые возможности открылись с появлением препаратов Джес® Плюс и Ярина® Плюс – КОК, содержащих помимо дроспиренона и этинилэстрадиола Метафолин® (левомефолат кальция) – биологически активную форму фолата. Фолаты вовлечены в целый ряд важнейших функций организма. Они необходимы для нормального метаболизма, синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, ДНК, РНК, белков, аминокислот³. Кроме того, фолаты способствуют нормальному течению беременности, здоровому развитию и росту плода в утробе матери. Недостаток фолатов во время беременности увеличивает риск возникновения врожденных пороков развития, прежде всего дефектов нервной трубки (ДНТ)⁴. В мире ежегодно рождается более 300 тыс. детей с ДНТ – расщелиной позвоночника и анэнцефалией⁵. Анэнцефалия несовместима с жизнью, а большинство новорожденных с расщелиной позвоночника, как правило, выживают. Многие из них становятся инвалидами (ввиду нарушений функции мочевого пузыря и кишечника, гидроцефалии, низкой способности к обучению). Безусловно, имеющиеся у них проблемы со здоровьем значительно ухудшают качество жизни^{6,7}.

Доказано, что для снижения риска развития ДНТ содержание фолатов в эритроцитах должно быть не ниже 906 нмоль/л (400 нг/мл)⁸. Однако фолаты практически не синтезируются в организме, поэтому суточную норму следует восполнять алиментарным путем с продуктами питания, обогащенными фолатами, или медикаментозными добавками. ДНТ формируются, когда нервная трубка еще не закрыта полностью, в течение первых 28 дней после зачатия, в этот период женщина даже может не знать, что беременна. Следовательно, женщинам детородного возраста, планирующим беременность, необходимо заблаговременно начинать потребление фолатов для достижения достаточного уровня их содержания в период закладки нервной трубки. В течение многих лет предпринимались различные меры, направленные на снижение частоты ДНТ. К сожалению, нерезультативными оказались такие стратегии, как употребление пищи, богатой фолатами, и обогащение фолиевой кислотой продуктов питания. На совещании Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2003 г. было выдвинуто предположение о том, что КОК с добавлением фолатов могут служить

обоснованным методом доставки фолатов в организм женщины репродуктивного возраста.

Установлено, что прием КОК, содержащих Метафолин®, приводит к значительному повышению уровня фолатов в эритроцитах и плазме крови. После 24 недель применения почти у 95% женщин уровень фолатов в эритроцитах был выше 906 нмоль/л, что ассоциируется с низкой частотой ДНТ^{9,10}. В другом исследовании показано, что прием КОК, в состав которого входит Метафолин®, способен снизить риск ДНТ на 23,7–31,4% по сравнению с приемом обычного КОК¹¹.

Международные исследования показали, что беременность может наступить вскоре после отмены КОК¹² и, если женщина принимала КОК, содержащие Метафолин®, она будет обеспечена необходимым уровнем фолатов не только в процессе контрацепции, но и в течение нескольких недель после ее отмены, то есть в период формирования нервной трубки плода.

В целом ряде работ продемонстрировано влияние фолатов на функцию нервной системы организма. Известен эксперимент гематолога V. Herbert 1961 г. В течение нескольких месяцев он потреблял пищу, обедненную фолатами. В конечном итоге это привело к рез-

гинекология

³ Simpson J.L., Bailey L.B., Pietrzik K. et al. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I – folate, vitamin B12, vitamin B6 // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2010. Vol. 23. № 12. P. 1323–1343.

⁴ Wald J.N., Morris J.K., Blakemore C. et al. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate // Public Health Rev. 2018. Vol. 39. ID 2.

⁵ Botto L.D., Moore C.A., Khoury M.J., Erickson J.D. Neural-tube defects // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. № 20. P. 1509–1519.

⁶ Cheschier N. ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003. (Replaces committee opinion number 252, March 2001) // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2003. Vol. 83. № 1. P. 123–133.

⁷ De Jong-Van den Berg L.T., Hernandez-Diaz S., Werler M.M. et al. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women // Am. J. Obstet. Gynaecol. 2005. Vol. 192. № 1. P. 121–128.

⁸ Daly L.E., Kirke P.N., Molloy A. et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // JAMA. 1995. Vol. 274. № 21. P. 1698–1702.

⁹ Diefenbach K., Trummer D., Ebert F. et al. Changes in folate levels following cessation of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg co-administration // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 15. Suppl. 1. P. 111–112.

¹⁰ Von Stenglin A., Buchwald S., Bannemerschult R. Awareness and periconceptional use of folic acid – results of a European study in women of childbearing age // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2010. Vol. 15. Suppl. 1. P. 37–38.

¹¹ De-Regil L.M., Fernández-Gaxiola A.C., Dowswell T., Peña-Rosas J.P. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 10. CD007950.

¹² Cronin M., Schellschmidt I., Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 114. № 3. P. 616–622.

кому ухудшению самочувствия, развитию депрессивного настроения, раздражительности, бессонницы, невнимательности. Все симптомы исчезли через 48 часов после приема препаратов фолиевой кислоты. Исходя из крайне негативного влияния дефицита фолатов на эмоции и настроение, способного усугублять состояние

женщин с предменструальными расстройствами, можно предположить у них положительный эффект от приема КОК, содержащих фолаты.

Завершая выступление, профессор В.Н. Прилепская отметила, что Ярина® Плюс и Джес® Плюс помимо выраженного контрацептивного эффекта обладают целым рядом

преимуществ. Так, женщина репродуктивного возраста, принимая только контрацептивы, в состав которых входит Метафолин®, может получить достаточную дозу фолатов, которая в дальнейшем при наступлении беременности позволит предупредить развитие у плода врожденных пороков, связанных с дефицитом фолатов.



Профессор, д.м.н.
А.А. Хрянин

Акне (*Acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов. По мнению профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета, вице-президента Российской ассоциации акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, д.м.н. Алексея Алексеевича ХРЯНИНА, акне можно отнести к одной из наиболее актуальных междисциплинарных проблем в дерматовенерологической и акушерско-гинекологической практике.

Acne vulgaris чрезвычайно распространены среди подростков, поражают до 85% юношей и девушек, отличаясь длительностью течения и негативным влиянием на качество жизни¹³. Не меньшую актуальность представляют и поздние

Современные направления в лечении акне. Взгляд дерматолога

формы акне, рост которых наблюдается преимущественно у женщин. Однако акне у подростков и акне взрослых у женщин отличаются на клиническом и патофизиологическом уровнях и требуют разного подхода к лечению. Отдельно необходимо упомянуть предменструальное обострение акне. До 20% женщин отмечают регулярное появление угрей в области подбородка за два – семь дней до менструации, которые постепенно исчезают в начале нового цикла. Это может быть связано с рядом причин. Среди них – микроотек кожи (сужение устья сально-волосяного фолликула), отягощение ключевого звена патогенеза акне – фолликулярного гиперкератоза (обструкция протока) и как следствие усугубление оттока кожного сала. Патогенетически это состояние объясняется стимулирующей эстрогеном и прогестероном ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы с последующей задержкой натрия и воды, в том числе в коже.

Акне ведет к возникновению долговременных косметических дефектов и социальной дезадаптации. Длительность течения акне коррелирует с риском развития рубцов (до 95% случаев при неправильной тактике лечения и в случае экскориированных акне, до 7% случаев легких форм). Постакне становится причиной депрессии, тревоги, других психопатологи-

ческих проявлений в 42% случаев. У 8,8% пациенток формируются дисморфофобические расстройства (доминирование идеи мнимого физического недостатка, связанной с кожными покровами)¹⁴. В целом акне оказывает более тяжелое, чем принято думать, влияние на психику, существенно ухудшая качество жизни. Нарушение самооценки, возникновение тревожного и даже депрессивного состояния у больных акне могут привести к социальной изоляции и даже суицидальным мыслям. При этом негативное психологическое воздействие акне не всегда коррелирует с тяжестью заболевания. Ограничение продолжительности обострений болезни, раннее и эффективное лечение дают возможность сводить к минимуму не только физические, но и эмоциональные последствия акне.

В качестве триггерных агентов акне могут выступать выраженные гормональные колебания, поскольку андрогены усиливают выработку кожного сала, стимулируют пролиферацию себоцитов. Гормональный дисбаланс приводит к гипертрофии и гиперсекреции сальных желез, а нарушение оттока кожного сала и его накопление способствуют бурному росту бактерий-анаэробов (*Propionibacterium acne*) и развитию воспаления. Гормональная регуляция сальных желез может осуществляться на четырех уровнях: в гипоталамусе, гипофизе, коре надпочечников и поло-

¹³ Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии. СПб.: Фолиант, 2008.

¹⁴ Yentzer B.A., Hick J., Reese E.L. et al. Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology // Cutis. 2010. Vol. 86. № 2. P. 94–99.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

гинекология

вых желез. Точка приложения действия всех гормонов – рецепторы на клетках сальных желез. Сальные железы различной локализации имеют разное количество рецепторов к гормонам, поэтому у больных нередко поражаются определенные зоны, например только кожа в области подбородка или только кожа спины. Все гормоны подразделяют на стимулирующие и подавляющие салотделение. К стимулирующим относятся адренокортикотропный гормон, гормоны коры надпочечников, андрогены, прогестерон, к подавляющим – эстрогены и антиандрогены.

Гормональные нарушения, в первую очередь эндогенные, обусловленные генетически повышенной чувствительностью сальных желез к андрогенам и повышенной их продукцией, играют важную роль в развитии акне у женщин. У женщин тестостерон продуцируется в яичниках и надпочечниках. В крови 2% тестостерона циркулирует в свободном состоянии, 54% связано с альбумином, а 44% – с глобулинами, связывающими половые стероиды. Уровень последних повышают эстрогены, а понижают андрогены, поэтому у мужчин уровень глобулинов, связывающих половые стероиды, в два раза ниже, чем у женщин. Действие половых гормонов на кожу осуществляется через специальные андрогенные рецепторы. Под воздействием андрогенов усиливается дифференцировка, митотическая активность эпидермиса, синтез межклеточных липидов и т.д. Гормональные изменения у женщин могут быть связаны с гиперчувствительностью сальных желез к андрогенам либо с их чрезмерной продукцией

яичниками или надпочечниками. В этой связи в качестве основных мишеней гормональной терапии выступают андрогены, продуцируемые яичниками и надпочечниками, и андрогенные рецепторы в коже.

Начиная с 1950 г. при неэффективности стандартных методов лечения акне у женщин применяются гормональные препараты, супрессивно воздействующие на проявления гиперандрогении. Показано как можно более раннее назначение гормональной терапии женщинам с андрогензависимыми акне при клинических и лабораторных признаках гиперандрогении. Высказывается мнение, что гормональная терапия может назначаться взрослым женщинам и с нормальным уровнем андрогенов при торпидно протекающих воспалительных формах акне, обострении акне перед менструациями либо неэффективности антибактериальной терапии.

Назначение гормональных препаратов (КОК с антиандрогенным действием) в качестве системной терапии акне (наряду с системными ретиноидами и антибактериальными препаратами) нашло отражение в клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов (2010)¹⁵.

КОК с дроспиреноном – препарат выбора для лечения акне благодаря антиандрогенному и антиминералокортикоидному действию¹⁶. Дроспиренон предотвращает задержку жидкости и уменьшает отек устья фолликулов. В ретроспективном анализе КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, продемонстрировал наивысшую эффективность в лечении акне¹⁷.

Дерматологи подчеркивают, что течение акне ухудшают ультрафиолетовое излучение и влажность, поскольку при этом усиливается комедогенная активность кожного сала, снижается местный иммунитет, происходит фотодинамическое повреждение структурных элементов кожи. Воздействие агрессивных факторов внешней среды, накопление свободных радикалов приводят к незапланированной гибели клеток. Фоллаты способны защищать кожу от ультрафиолетового излучения, нейтрализовать свободные радикалы, предотвращая поражение и гибель клеток. Они способствуют регенерации тканей, участвуя в образовании ДНК и РНК. Между тем почти у 90% молодых женщин уровень фолатов необходимо корректировать¹⁸. Одним из способов может стать прием КОК, содержащих фолаты.

В исследовании оценивалось влияние препаратов Джес® (этинилэстрадиол + дроспиренон) и Джес® Плюс (этинилэстрадиол + дроспиренон + Метафолин®), на акне второй-третьей степени у 67 пациенток 16–32 лет. Через шесть месяцев у 85% женщин из группы приема препарата Джес® и 89% женщин из группы приема препарата Джес® Плюс отмечалась регрессия как воспалительных, так и невоспалительных элементов, секреция кожного сала снизилась на 56%¹⁸.

Эффективность этих препаратов в лечении акне, показанная в ходе исследований, подтверждается и значительным опытом их применения в рутинной практике. Профессор А.А. Хрянин продемонстрировал несколько собственных клинических примеров по успешному использованию Джес® Плюс

¹⁵ Акне. Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов. М.: ДЭКС-Пресс, 2010.

¹⁶ Тихомиров А.Л. Комбинированная по составу и востребованности гормональная контрацепция // РМЖ. Мать и дитя. 2014. № 1. С. 38–40.

¹⁷ Lortscher D., Admani S., Satur N., Eichenfield L.F. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients // J. Drugs Dermatol. 2016. Vol. 15. № 6. P. 670–674.

¹⁸ Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты // Гинекология. 2016. Т. 18. № 4. С. 54–58.

у пациенток с разной степенью выраженности проявлений акне. Поскольку акне можно считать хроническим заболеванием, то для достижения контроля над ним нужна продолжительная, а потом и поддерживающая терапия. Важно, чтобы об этом были проинформированы пациенты и, с одной стороны, не ждали быстрых результатов, а с другой –

не прекращали лечение досрочно после первых успехов. Невыполнение рекомендаций врача – основная причина неэффективности лечения. К сожалению, отсутствие комплаенса наблюдается у 50% пациентов с акне, следовательно, основная задача специалиста – подобрать такую схему лечения, которая бы хорошо переносилась пациентками и давала максималь-

но быстрый эффект. В этом отношении, по мнению профессора А.А. Хрянина, препаратом выбора для женщин с акне может стать Джес® Плюс. Препарат отличается коротким безгормональным интервалом, а антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие дроспиренона обеспечивает длительный безрецидивный лечебный эффект при акне.



Профессор, д.м.н.
Н.И. Ташильская

Как отметила профессор Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, д.м.н. Наталья Игоревна ТАПИЛЬСКАЯ, высокие показатели одногодичной летальности, неудовлетворительное состояние диагностики злокачественных новообразований во многих субъектах РФ по-прежнему свидетельствуют о необходимости проведения мероприятий по организации профилактики. Именно первичная профилактика (информационная пропаганда, формирование здорового образа жизни, раннее выявление заболеваний, увеличивающих риск злокачественных новообразований,

Возможности первичной профилактики рака в акушерстве и гинекологии

и массовое внедрение медицинских препаратов, уменьшающих риск заболеваемости) может снизить смертность от злокачественных новообразований на 50%.

Исследование полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), играющего ключевую роль в метаболизме фолатов, позволило определить их роль в канцерогенезе. Дефицит MTHFR приводит к снижению метилирования ДНК, что способствует активации многих клеточных генов, в том числе онкогенов¹⁹.

Было выполнено сравнительное исследование по профилю метилирования ДНК. В основную группу были включены 62 человека, зачатых и выношенных в период голодной зимы (1944–1945) в западных Нидерландах. Группа сравнения состояла из 62 человек, зачатых и выношенных в соседних «сытых» районах. У взрослых пациентов в основной группе был снижен уровень метилирования ДНК, они достоверно чаще страдали от диабета, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, шизофрении и алкоголизма, злокачественных новообразований²⁰.

В повторном анализе 12 исследований по типу «случай – контроль», проведенных в период 1980–2012 гг. в десяти развитых и развивающихся странах, оценивалось влияние потребления фолатов в прегравидарный период и во время беременности на частоту онкогематологических заболеваний у детей. Оказалось, что потребление фолатов матерью уменьшало риск развития острого лимфолейкоза и острого миелолейкоза у детей²¹.

Эпидемиологическое исследование по типу «случай – контроль», выполненное в 2005–2010 гг. в десяти онкологических центрах Австралии, продемонстрировало, что потребление фолатов фактически на треть уменьшает риск злокачественных новообразований головного мозга у детей²².

В проспективном исследовании EPIC (принимали участие 334 848 женщин в возрасте 35–70 лет из 23 центров десяти европейских стран, медиана наблюдения – 11,5 года) в том числе оценивалось влияние потребления фолиевой кислоты на риск развития рака молоч-

¹⁹ Larsson S.C., Giovannucci E., Wolk A. et al. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131. № 4. P. 1271–1281.

²⁰ Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105. № 44. P. 17046–17049.

²¹ Metayer C., Milne E., Dockerty J.D. et al. Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: a Childhood Leukemia International Consortium study // *Epidemiology*. 2014. Vol. 25. № 6. P. 811–822.

²² Greenop K.R., Miller M., Bailey H.D. et al. Childhood folate, B6, B12, and food group intake and the risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study // *Cancer Causes Control*. 2015. Vol. 26. № 6. P. 871–879.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

ной железы. Итоговая мощность исследования составила 3 670 439 человеко-лет. Недостаточное потребление фолиевой кислоты коррелировало с высоким риском развития рака молочной железы, в то время как ежедневный прием фолиевой кислоты в дозе более 360 мкг этот риск снижал, особенно у женщин в пременопаузе²³.

В Калифорнийском проспективном исследовании приняли участие 498 больных раком молочной железы, медиана наблюдения – 6,7 года. Были получены важные данные о том, что у больных, прошедших комплексное лечение по поводу рака молочной железы, повышение концентрации уровня фолиевой кислоты и ее витаминов коррелировало со снижением смертности и, таким образом, свидетельствовало о росте выживаемости. Авторы предположили, что увеличение потребления фолиевой кислоты может улучшить прогноз при раке молочной железы²⁴.

В другом метаанализе показано, что ежедневное добавление в пищу 100 мкг фолиевой кислоты уменьшает риск развития рака эндометрия и яичников²⁵.

Позднее на основе базы данных исследования EPIC ретроспективно оценивалось влияние потребления фолатов на риск развития злокачественных образований головы, шеи и пищевода. Сравнивали уровни гомоцистеина, фолатов, метионина

по результатам анализов, взятых на момент включения в исследование (1992–2000). Онкологическая заболеваемость определялась на конец 2010 г., лабораторные исследования ранее замороженной плазмы и интерпретацию результатов проводили в 2011–2013 гг. Установлено, что повышенный риск злокачественных новообразований головы, шеи и пищевода наблюдался у женщин с высоким уровнем гомоцистеина, а пониженный – у женщин с высоким уровнем фолиевой кислоты.

Метаанализ 16 проспективных исследований продемонстрировал уменьшение риска развития рака пищевода и поджелудочной железы при ежедневном употреблении продуктов, обогащенных фолиевой кислотой²⁶.

Авторы другого исследования сообщили, что ежедневный прием фолиевой кислоты и витамина D в рекомендуемых дозах способствовал профилактике колоректального рака²⁷.

В метаанализе была показана взаимосвязь между полиморфизмом гена MTHFR, дефицитом фолиевой кислоты и риском развития рака щитовидной железы²⁸.

Как уже отмечалось, первичная профилактика снижает риск смертности популяции на 50% от рака многих локализаций. Одна из ее стратегий – массовое внедрение медицинских препаратов, уменьшающих риск развития злокачественных новообразований, в частности

препаратов, в состав которых входит фолиевая кислота. На основании доказанных эффектов в качестве первичной профилактики гормонально-ассоциированных злокачественных опухолей можно рекомендовать женщинам длительное применение КОК, содержащих фолаты и обладающих дополнительными лечебными эффектами, таких как Джес® Плюс и Ярина® Плюс. Следует подчеркнуть, что Метафолин® – стабильная биологически активная форма фолатов, его эффективность и скорость всасывания не зависят от генетического полиморфизма фолатпревращающих ферментов, в том числе MTHFR. Профессор Н.И. Тапильская уточнила, что длительное применение КОК с фолатами безопасно и не приводит к их кумуляции. В американском исследовании было четко показано, что уровень фолатов в эритроцитах достигал нужного значения к 24-й неделе приема Джес® Плюс и после создания равновесной концентрации в дальнейшем не увеличивался¹.

Доказано, что прием КОК ассоциируется с достоверным снижением заболеваемости раком яичника. У женщин, принимавших КОК в течение десяти лет и дольше, риск развития рака яичников уменьшался более чем на 50%²⁹. Помимо того, использование КОК связано с достоверным снижением риска рака яичника быстрого прогрессирования и агрессивности

гинекология

²³ De Batlle J., Ferrari P., Chajes V. et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition // J. Natl. Cancer Inst. 2014. Vol. 107. № 1. ID 367.

²⁴ McEligot A.J., Ziogas A., Pfeiffer C.M. et al. The association between circulating total folate and folate vitamers with overall survival after postmenopausal breast cancer diagnosis // Nutr. Cancer. 2015. Vol. 67. № 3. P. 442–448.

²⁵ Tavani A., Malerba S., Pelucchi C. et al. Dietary folates and cancer risk in a network of case-control studies // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2737–2742.

²⁶ Tio M., Andrici J., Cox M.R., Esllick G.D. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 29. № 2. P. 250–258.

²⁷ Crosara Teixeira M., Braghiroli M., Sabbaga J., Hoff P.M. Primary prevention of colorectal cancer: myth or reality? // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 41. P. 15060–15069.

²⁸ Yang Y.M., Zhang T.T., Yuan L., Ren Y. The association between the C677T polymorphism in MTHFR gene and the risk of thyroid cancer: a meta-analysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 18. № 15. P. 2097–2101.

²⁹ Havrilesky L.J., Moorman P.G., Lowery W.J. et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 122. № 1. P. 139–147.

рака яичников³⁰. Метаанализ проспективных исследований продемонстрировал уменьшение риска развития рака яичника и молочной железы при приеме контрацептивов в непрерывном режиме (более года) у пациенток – носительниц мутаций генов топоизомеразы 1 и 2, с которыми ассоциированы наследственные формы рака яичника и молочной железы³¹. Установлено, что применение КОК на 12–30% снижает риск развития рака пищевода³². Гендерспецифич-

ное исследование показало двукратное уменьшение риска развития глиобластом головного мозга на фоне приема КОК в течение десяти лет и более³³.

По результатам ретроспективного когортного исследования по типу «случай – контроль», у женщин, принимавших КОК непрерывно в течение трех лет и дольше, снижался риск возникновения саркомы мягких тканей³⁴.

Прием КОК при синдроме поликистозных яичников у женщин

в репродуктивном возрасте позволяет предупредить развитие рака эндометрия.

Таким образом, современные КОК помимо контрацептивного действия обладают еще рядом лечебных и профилактических эффектов. В частности прием современных низкодозированных КОК, содержащих Метафолин® – стабильную биологически активную форму фолатов, значительно снижает вероятность развития рака различных локализаций.



Профессор, д.м.н.
И.В. Кузнецова

Роль микронутриентной поддержки при ведении беременности на ранних сроках

большой степени испытывают недостаток витамина А, витаминов группы В, селена, магния, фолатов. Дефицит фолатов при беременности является одной из самых известных причин возникновения ДНТ. Недостаточное поступление фолатов с пищей и полиморфизм генов фолатного цикла приводят к нарушению метилирования генома и образования нуклеиновых кислот и, соответственно, нарушению экспрессии генов, итогом которых становится ДНТ. К фолатзависимым аномалиям развития относятся также пороки развития лицевого черепа, некоторые врожденные пороки сердца, аномалии мочевых путей и редукционные дефекты конечностей.

Высокая частота внутриутробных пороков развития обуславливает необходимость профилактического приема фолиевой кислоты на этапе прекоцепции. Доказано, что прием фолатных добавок в изолированном виде или в ком-

бинации с другими витаминами и минералами перед зачатием и на протяжении первых месяцев беременности редуцирует частоту развития ДНТ по сравнению с отсутствием вмешательства, плацебо или использованием витаминно-минеральных комплексов (ВМК) без фолиевой кислоты¹¹.

Согласно зарубежным источникам, оптимальная доза фолиевой кислоты для здоровой популяции варьируется в пределах 400–800 мкг/сут. Однако доза может быть повышена для женщин, входящих в группу риска дефицита фолиевой кислоты, в следующих случаях:

- персональный, семейный или этнический риск ДНТ (рождение ребенка с ДНТ в личном или семейном анамнезе вплоть до второй-третьей степени родства, гомозиготный генотип МТНFR 677ТТ, сочетанные полиморфизмы генов фолатного цикла);

³⁰ Poole E.M., Merritt M.A., Jordan S.J. et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22. № 3. P. 429–437.

³¹ Milne R.L., Antoniou A.C. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Endocr. Relat. Cancer. 2016. Vol. 23. № 10. P. T69–84.

³² Lagergren K., Lagergren J., Brusaferri A. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Cancer. 2014. Vol. 135. № 9. P. 2183–2190.

³³ Anic G.M., Madden M.H., Nabors L.B. et al. Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women // J. Neurooncol. 2014. Vol. 118. № 2. P. 297–304.

³⁴ Wagner P., Alvegård T., Ranstam J. et al. Oral contraceptive use, parity, and constitutional characteristics in soft tissue sarcoma: a Swedish population-based case-control study 1988–2009 // Cancer Causes Control. 2014. Vol. 25. № 9. P. 1167–1177.



XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

- медицинские состояния (заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные с синдромом мальабсорбции, заболевания почек, требующие диализа, сахарный диабет до беременности и применение противоэпилептических и ингибирующих фолаты лекарственных средств);
- ожирение до беременности и такие факторы образа жизни, как курение, прием алкоголя, злоупотребление не предписанными лекарственными средствами, ограничительные диеты и низкий социально-экономический статус.

Потенциально фертильным или планирующим беременность женщинам при отсутствии у них известных факторов риска ДНТ и беременностей с фолатзависимыми врожденными пороками развития в анамнезе рекомендуется ежедневный прием ВМК с 400 мкг фолиевой кислоты на протяжении трех месяцев до зачатия и в течение всей беременности. Женщинам из группы умеренно повышенного риска (соматические заболевания, другие факторы риска ДНТ) показан ежедневный прием ВМК с 1000 мкг фолиевой кислоты в течение трех месяцев до и в первые три месяца после зачатия, затем – ВМК с 600–800 мкг фолиевой кислоты. Женщинам из группы высокого риска, имеющим в анамнезе беременности с ДНТ или личную историю ДНТ, назначается ежедневный прием ВМК с 4000 мкг фолиевой кислоты в течение трех месяцев до зачатия и в первом триместре с последующим переходом на прием ВМК с 600–800 мкг фолиевой кислоты. Если беременность не наступает в течение шести – восьми месяцев, доза фолиевой кислоты в группах риска снижается до 400 мкг. Если зачатие не происходит еще на протяжении шести месяцев, то пациентка консультируется по вопросу бесплодия, одновременно оценивается концентрация фолатов в эритроцитах. При уровне более 906 нмоль/л пациентке рекомендуется продолжать прием ВМК с 400 мкг фолиевой кислоты.

Наличие в составе препаратов левомефолата кальция решает задачу устранения фолатного дефицита эффективнее, чем применение фолиевой кислоты, поскольку левомефолат кальция в отличие от фолиевой кислоты является биологически активной формой фолата. Это особенно важно при генетической недостаточности фермента МТНFR, обеспечивающего превращение фолиевой кислоты в активную форму. Сбой в фолатном цикле влечет за собой увеличение концентрации в крови гомоцистеина и развитие гипергомоцистеинемии. Повышенное содержание гомоцистеина оказывает на организм токсическое, атерогенное, тромбофилическое действие, в том числе вызывая развитие ДНТ. Гипергомоцистеинемия чревата тромбообразованием, эндотелиальной дисфункцией, которая в свою очередь порождает осложнения беременности – от самопроизвольного выкидыша до преждевременных родов и преэклампсии. Известно, что в фолатном обмене также участвуют витамины В₂, В₆, В₁₂, которые имеют прямое отношение к нормализации уровня гомоцистеина. По этой причине фолиевая кислота в комплексе с витаминами группы В более эффективна в профилактике гипергомоцистеинемии и пороков развития. Гипергомоцистеинемия сопровождается окислительным стрессом. Окислительный стресс, представляющий собой дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами, может привести к невынашиванию беременности и поздним гестационным осложнениям: преэклампсии, синдрому задержки развития плода и преждевременным родам. Антиоксидантные микронутриенты, в том числе витамины С и Е, а также селен, медь, марганец и цинк, замыкающие эндогенную антиоксидантную систему, способствуют нейтрализации активных форм кислорода, защищая клетки от окислительного стресса.

Йодная недостаточность во время беременности, даже в умеренной форме, сопряжена с тяжелыми последствиями, начиная от спонтанных и преждевременных родов, мертворождения, интеллектуальных и нервно-психических нарушений у ребенка в постнатальном периоде до кретинизма и врожденных аномалий развития. Таким образом, дефицит йода во время беременности тоже требует коррекции. Резко возрастает во время беременности и потребность в железе. Дефицит железа в период гестации не только повышает риск анемии, но и имеет целый ряд разнообразных акушерских последствий, по этой причине эксперты Всемирной организации здравоохранения признают необходимость дотации железа. При низком уровне ферритина, не исключающем сидеропению, рекомендуется добавлять 50–60 мг элементного железа в сутки.

Негативное влияние на течение беременности и развитие плода также оказывает дефицит магния, распространенность которого в популяции достигает 40%. В масштабных исследованиях было показано, что ни один тип диеты не позволяет достичь оптимального уровня потребления магния во время беременности. Уровень магния в плазме крови не отражает истинный статус его внутриклеточного содержания, поэтому магниевый дефицит устанавливается клинически. Согласно Кокрейновскому обзору, прием магниесодержащих препаратов до 25 недель беременности ассоциируется со снижением риска преждевременных родов, рождения маловесных и недоношенных детей, кровотечений при беременности и снижением частоты госпитализации³⁵. После восполнения дефицита магния при наличии симптомов дефицита кальция полезна его дополнительная дотация в дозе 1000–1500 мг/сут.

Дефицит витамина D при беременности связан с повышенным риском

гинекология

³⁵ Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. Vol. 4. CD000937.

остеопении, гестационного диабета, преэклампсии у матери, преждевременных родов, низкого или избыточного веса, дистресс-синдрома и рахита у младенца. В этой связи при выявлении дефицита витамина D необходима его коррекция, а при нормальном или неизвестном D-статусе витамин D назначается в пределах суточной потребности в составе ВМК.

Дефицит витамина А связан с развитием врожденных аномалий плода, риском инфекций, когнитивных нарушений в дальнейшем. Однако ряд наблюдательных исследований показывает, что сверхвысокие уровни витамина А повышают риски врожденных дефектов. Во время беремен-

ности безопасной считается доза витамина А до 3000 мкг (10 000 МЕ) в сутки. Следует отметить, что уровни витамина А в ВМК Элевит Планирование и первый триместр (770 мкг/сут) и Элевит Пронаталь (1080 мкг/сут) безопасны.

В состав ВМК Элевит Планирование и первый триместр входят 12 витаминов, четыре минерала и четыре микроэлемента в оптимальных дозах, необходимых матери и ребенку. Важно, что ВМК Элевит Планирование и первый триместр содержит 400 мкг фолатов в биологически активной форме (Метафолин®) со 100%-ным усвоением у всех женщин независимо от полиморфизма.

Кокрейновский метаанализ результатов 17 исследований показал, что прием ВМК во время беременности снижает риск рождения маловесных детей на 12% и риск мертворождения на 9% по сравнению с приемом только монопрепаратов. Это еще один аргумент в пользу применения ВМК по сравнению с монопрепаратами фолиевой кислоты и железа³⁶.

«Линейка препаратов Элевит из трех ВМК, предназначенных для приема от прегравидарного периода до окончания лактации, позволяет обеспечить нутрициальное программирование здоровья ребенка», – констатировала профессор И.В. Кузнецова, завершая выступление.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, профессор В.Н. Прилепская подчеркнула, что современные гормональные контрацептивы, такие как Джес® Плюс и Ярина® Плюс, пользующиеся большой популярностью во всем мире, – высокоэффективные и безопасные препараты, которые не только предупреждают наступление нежелательной беременности, но и улучшают репродуктивное здоровье женщин.

В состав КОК Джес® Плюс входят этинилэстрадиол 20 мкг, дроспиренон 3 мг, левомефолат кальция (Метафолин®) 451 мкг, а в состав КОК Ярина® Плюс – этинилэстрадиол 30 мкг, дроспиренон 3 мг, левомефолат кальция (Метафолин®) 451 мкг. Джес® Плюс применяется в режиме 24/4, а Ярина® Плюс – в режиме 21/7.

Дроспиренон оказывает антиминералокортикоидное действие и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может выражаться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспире-

нон демонстрирует благоприятное влияние на липидный профиль, повышая уровень липопротеинов высокой плотности. Дроспиренон обладает и антиандрогенной активностью, способствуя уменьшению акне, жирности кожи и волос (себореи).

Левомефолат кальция (Метафолин®), будучи биологически активной формой фолата, усваивается лучше, чем фолиевая кислота. Ежедневный прием КОК, содержащих Метафолин®, позволяет достичь необходимого для нормального функционирования организма уровня фолатов.

Согласно инструкции по применению, КОК, содержащие фолаты, в первую очередь показаны женщинам с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме, страдающим акне средней степени тяжести и тяжелой формой предменструального синдрома. Кроме того, такие КОК можно рекомендовать для увеличения концентрации фолатов и соответственно снижения риска возникновения ДНТ у плода, если беременность наступит на фоне приема препаратов или вскоре

после прекращения гормональной контрацепции.

Профессор В.Н. Прилепская также отметила значение нутриционной поддержки беременности, особенно на этапе планирования и в первом триместре. Прием в этот период ВМК, содержащих целый ряд витаминов и микроэлементов, в том числе йод, железо, витамин D и Метафолин® (биологически активную форму фолатов), позволяет обеспечить нормальное течение беременности и повысить вероятность рождения здорового ребенка.

Линейка препаратов Элевит представлена тремя ВМК. Элевит Планирование и первый триместр – мультивитаминный комплекс, который содержит Метафолин®, обеспечивая уровень фолатов, необходимый для здоровья беременной и плода. Благодаря сбалансированной формуле с фолиевой кислотой, железом и витамином D Элевит Пронаталь, рекомендованный при физиологической беременности к приему в период с 13-й по 40-ю неделю гестации, помогает органам ребенка правильно развиваться. Элевит Кормление, способствуя обогащению грудного молока микронутриентами, поддерживает развитие головного мозга и зрения малыша в период лактации. ☺

³⁶ Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 4. CD004905.