

Предсказуемая польза фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов после аборта у женщин

Л.И. Мальцева¹, Ю.В. Гарифуллова^{✉2}

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Несмотря на все профилактические и образовательные кампании, частота незапланированных беременностей составляет 40% из более чем 200 млн беременностей, возникающих в мире. При этом примерно половина из них заканчивается абортom. Женщины в возрастной группе 20–30 лет, на которых приходится пик абортom, еще не выполнили свои репродуктивные планы. Отсутствие грамотной постабортной реабилитации женщины, включающей в том числе консультирование по вопросам контрацепции, приводит к тому, что каждая третья выбирает менее эффективный метод, а каждая четвертая и вовсе не использует методы контрацепции. Согласно Руководству Всемирной организации здравоохранения по безопасному аборту, всем женщинам после спонтанного или индуцированного аборта следует использовать гормональную контрацепцию. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с дозой этинилэстрадиола 30 мкг в комбинации с дроспиреноном, обладающим выраженной антигонадотропной активностью, способны эффективно подавлять возбудимость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси после аборта. КОК могут использоваться для профилактики дефектов нервной трубки плода в случае наступления беременности после отмены КОК. Применение фолатсодержащих КОК – разумное средство доставки фолатных добавок у женщин репродуктивного возраста, которое может гарантировать будущую здоровую беременность и сохранить здоровье в целом.

Ключевые слова: аборт, контрацепция, дроспиренон, фолаты, здоровье женщины

Для цитирования: Мальцева Л.И., Гарифуллова Ю.В. Предсказуемая польза фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов после аборта у женщин. Гинекология. 2022;24(2):72–79. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201436

REVIEW

Predictable benefits of folate-containing combined oral contraceptives after abortion in women: review

Larisa I. Maltseva¹, Julia V. Garifullova^{✉2}

¹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Despite all prevention and education campaigns, the rate of unintended pregnancies is 40% of the more than 200 million pregnancies occurring worldwide. About half of them end in abortion. Women in the 20–30 age group, where abortions peak, have not yet fulfilled their reproductive plans. The lack of competent post-abortion rehabilitation for women, including contraception counselling, results in one in three choosing a less effective method, and one in four not using any contraceptive methods at all. According to the The World Health Organization Guidelines for Safe Abortion, all women should use hormonal contraception after spontaneous or induced abortion. Combined oral contraceptives (OCs) with 30 mcg ethinyl estradiol in combination with drospirenone, which has strong antigonadotropic activity, can effectively suppress hypothalamic-pituitary-ovarian axis excitability after abortion. OCs can be used to prevent neural tube defects in the case of pregnancy after withdrawal of OCs. The use of folate-containing OCs is a sensible means of folate supplementation in women of reproductive age that may guarantee a future healthy pregnancy and overall health.

Keywords: abortion, contraception, drospirenone, folate, women's health

For citation: Maltseva LI, Garifullova JV. Predictable benefits of folate-containing combined oral contraceptives after abortion in women: review. Gynecology. 2022;24(2):72–79. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201436

Проблема аборта как формы планирования семьи. Планирование беременности всегда являлось и является одной из первостепенных задач современной женщины. К сожалению, несмотря на все профилактические и образовательные кампании, частота незапланированных беременностей составляет 40% из более чем 200 млн беременностей, возникающих в мире. При этом примерно по-

ловина из них заканчивается абортom [1, 2]. Остро стоит проблема с абортom и в Российской Федерации: на фоне снижения общего количества увеличилась частота абортom при первой беременности и сохраняется высокая частота абортom в возрастной группе 30–39 лет [3, 4]. При этом пик абортom приходится на возрастную группу женщин с наибольшей фертильностью – от 20 до 30 лет. Безусловным

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гарифуллова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: gamil.garifullov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4336-7828

Мальцева Лариса Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии КГМУ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: laramalc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0999-4374

[✉]Julia V. Garifullova – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: gamil.garifullov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4336-7828

Larisa I. Maltseva – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: laramalc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0999-4374

достижением медицины всего мира является признание и внедрение медикаментозного аборта как наиболее щадящего метода прерывания беременности, в том числе и в Российской Федерации [3, 5]. Однако его безопасность также является условной, что диктует стратегию совершенствования профилактических мер в сфере репродуктивного здоровья. Отсутствие грамотной постабортной реабилитации женщины, включающей в том числе консультирование по вопросам контрацепции, приводит к тому, что каждая третья выбирает менее эффективный метод, а каждая четвертая и вовсе не использует методы контрацепции. При этом 6% женщин могут забеременеть уже в следующем менструальном цикле [3, 6], так как у части женщин овуляция может произойти уже в 1-м цикле после аборта, в среднем от 21 дня до 29 дней (в промежутке от 8 до 103 дней), то есть беременность может наступить до первой менструации.

Вместе с тем до 44% пациенток в течение нескольких месяцев после прерывания беременности имеют нарушение менструального цикла. Длительное сохранение хорионического гонадотропина человека в крови (до 37-го дня после аборта), изменение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы приводят к сохранению ановуляции у 24% пациенток после первого аборта и к крайне высокой частоте недостаточности лютеиновой фазы – 76% наблюдений. Таким образом, менструальная функция восстанавливается только к 5-му менструальному циклу [7], но у части женщин этого не происходит, что приводит к аномальным маточным кровотечениям, гиперплазии эндометрия, олигоменорее. Учитывая, что в основе нарушений менструального цикла лежит гормональный дисбаланс, проявляющийся выбросом фолликулостимулирующего гормона, адренокортикотропного гормона и кортизола, назначение контрацептивов в постабортный период с целью подавления активности пептидных гормонов является залогом успешной реабилитации женщин.

Гормональная контрацепция в снижении риска осложнений аборта. Согласно Руководству ВОЗ по безопасному аборту, всем женщинам после спонтанного или индуцированного аборта следует использовать гормональную контрацепцию [8]. В разделе 2.3 этого документа «Уход и наблюдение за пациенткой после проведения аборта» отмечено: «Всем женщинам, прежде чем они покинут медицинское учреждение, должна быть предоставлена информация о методах контрацепции после аборта и предложен контрацептивный метод. Контрацепция должна быть начата немедленно, в день хирургического аборта или в день приема первой таблетки препарата для медикаментозного аборта с учетом категории приемлемости препарата».

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) относятся к первой категории приемлемости для любого аборта в любом триместре и могут быть использованы немедленно даже после септического аборта. Использование комбинированных оральных контрацептивов способствует адекватной реабилитации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, снижению ее возбудимости и восстановлению репродуктивной функции.

После проведения хирургического аборта доза этинилэстрадиола (ЭЭ) должна **быть не менее 30 мкг** для достижения наилучшего терапевтического эффекта. КОК с дозой ЭЭ 30 мкг способны эффективнее подавлять активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Таким образом, КОК необходимо рекомендовать всем женщинам после спонтанного или медицинского аборта. Показано, что КОК сразу после приема мифепристона при медикаментозном аборте (или через 2–4 дня) не снижают эффективность аборта и

не увеличивают его продолжительность [9, 10]. Назначение КОК приводит к целому спектру положительных результатов: снижению интенсивности и длительности кровянистых выделений, более быстрому восстановлению толщины эндометрия после хирургического аборта и нормализации менструального цикла. Доказана высокая профилактическая эффективность постабортного приема КОК у женщин с такими осложнениями, как тазовые инфекции (на 82%), внутриматочные синехии (на 80%) и незавершенный аборт (на 75%), по сравнению с пациентками, не принимающими КОК. Рекомендуют принимать КОК при неполном аборте, возможно, из-за их способности вызывать небольшие сокращения матки и размягчать шейку матки, что приводит к полному ее опорожнению [11].

При назначении препарата необходимо учитывать разницу в степени угнетения гипоталамо-гипофизарной системы: так, дроспиренон характеризуется более выраженным тормозящим эффектом на синтез гонадотропинов, чем, например, диеногест [12, 13]. Время применения КОК должно совпадать с потребностями в контрацепции, в идеале – до следующей желанной беременности. В связи с этим большее значение имеют эффективность и безопасность контрацепции. КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, демонстрирует высокую комплаентность женщин к применяемой контрацепции за счет высокой надежности, переносимости и за счет комфорта применения: отмечена регулярная менструально-подобная реакция; частота межменструальных кровянистых выделений составила всего 5,4%, частота аменореи – 7,5% после 6 мес приема препарата [14, 15]. У женщин с выкидышем при таком заболевании, как синдром поликистозных яичников, постабортная контрацепция препаратом, содержащим дроспиренон, может иметь некоторое преимущество: снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ), исходно более высокого, чем у здоровых женщин, и нормализация объема яичника наряду с коррекцией метаболических нарушений создают условия для успешного наступления будущей беременности.

Учитывая, что чаще прерывают беременность женщины, еще не реализовавшие свою репродуктивную функцию, крайне важен вопрос «беспроblemности» наступления запланированной беременности. Данные, представленные S. Landersoe и соавт. (2020) в проспективном исследовании с участием 68 пациенток, принимавших КОК в среднем около 8 лет, показывают, что значения АМГ и количество антральных фолликулов приходят в норму уже через 2 мес после отмены КОК [16]. С другой стороны, прием КОК пациентками старшей возрастной группы (старше 35 лет) в случае репродуктивных нарушений всегда сопряжен с проблемой оценки овариального резерва. Крупное исследование, включившее 235 женщин в возрасте 19–40 лет, которые использовали КОК, и 983 женщины группы контроля, показало, что определение гормонального профиля с оценкой гонадотропинов, АМГ, эстрогенов, андрогенов в период применения КОК не позволяет получить истинную информацию о состоянии овариального резерва. Единственным вариантом остается отмена КОК и определение маркеров овариального резерва уже через 2–3 мес [17].

Столь быстрая обратимость тормозящего влияния КОК на гипоталамо-гипофизарную систему позволяет рекомендовать данный метод контрацепции и в позднем репродуктивном возрасте. Большое значение имеет изучение вопроса влияния КОК на психическое здоровье женщин, в частности на частоту депрессивных расстройств, нередких в популяции молодых женщин, в том числе на фоне пандемии коронавирусной инфекции. Результаты исследования, ох-

важившего 4765 девочек-подростков, продемонстрировали, что прием КОК не сопряжен с повышенным риском депрессивных расстройств [18]. Показано также, что женщины, страдающие тяжелой депрессией и принимающие КОК, имеют меньшее количество депрессивных эпизодов по сравнению с теми, кто не принимает КОК [19]. У пациенток с дисфорическими нарушениями в рамках предменструального синдрома сочетание низких доз эстрогена, дроспирона и фолатов в режиме приема 24+4 продемонстрировало хороший терапевтический эффект [20].

Комбинированная гормональная контрацепция с фолатами и здоровье женщины. Безусловным прорывом в гормональной контрацепции явилось включение фолатов в состав КОК. Дефицит фолатов на сегодняшний день имеет около 90% популяции, что связано не только с ограниченным поступлением их с пищей, но и с нарушением обмена вследствие изменения активности ферментов фолатного цикла [21].

Оптимальный уровень фолатов обеспечивает адекватную преградивидарную подготовку женщин, что способствует снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности, а также укреплению иммунитета, снижению риска развития онкологических заболеваний, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, оказывает позитивное влияние на психоэмоциональное состояние человека. Влияние фолатов на синтез нейромедиаторов позволяет рассматривать восполнение запасов фолатов как один из основных патогенетических механизмов регуляции психоэмоционального состояния женщины, что может существенно повысить ее стрессоустойчивость [22–27].

Очень важно, что практически половина всех профилактических обращений женщин репродуктивного возраста приходится на семейных врачей и врачей-терапевтов [28]. Это подтверждает необходимость актуализации знаний о непротивопоказательных эффектах фолатсодержащих контрацептивов, оказываемых на здоровье женщин репродуктивного возраста, среди врачей широкого круга специальностей, в том числе с точки зрения долгосрочной охраны здоровья от социально значимых заболеваний. В 2003 г. эксперты Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) пришли к выводу, что КОК могут служить разумным средством доставки фолатных добавок у женщин репродуктивного возраста для профилактики дефектов нервной трубки плода в случае наступления беременности после отмены КОК [29]. Однако фолаты в составе КОК способны поддержать здоровье самой женщины [30]. По некоторым данным, низкое потребление фолиевой кислоты связано с более высоким индексом массы тела и накоплением абдоминального жира [31], гиперинсулинемией [32], повышением уровня гомоцистеина [33], что неминуемо приведет к сердечно-сосудистой патологии [34].

К одним из наиболее значимых лечебно-профилактических эффектов КОК относится профилактика онкологических заболеваний. Продемонстрирован благоприятный профиль профилактической эффективности КОК в отношении рака яичников, эндометрия и толстого кишечника [35]. Метаболизм фолиевой кислоты, в результате которого образуются строительные блоки нуклеиновой кислоты, важен для синтеза и восстановления ДНК. Дестабилизация ДНК может привести к хромосомным aberrациям и потенциально злокачественной трансформации.

В то же время многочисленные исследования показали возможное увеличение риска рака шейки матки (РШМ) у женщин, применяющих КОК, при условии положительного

результата на ВПЧ. Так, анализ 10 исследований, включивших 1561 женщину с инвазивным РШМ, 292 – с раком *in situ* и 1916 контрольных случаев, подтвердил высокую частоту диагностики ВПЧ у женщин с РШМ: 1465 (94%) положительных на ВПЧ пациенток при инвазивной форме РШМ, 211 (72%) – с раком *in situ* и только 255 (13%) из группы контроля. Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что прием КОК в течение 5 лет и более приводит к 4-кратному повышению риска РШМ среди женщин с положительным результатом на ДНК ВПЧ. В другом исследовании показано повышение риска на 10% при использовании КОК менее 5 лет, на 60% – в течение 5–9 лет и отмечено удвоение риска при использовании в течение 10 лет и более [36]. Это, безусловно, определяет необходимость тестирования пользователей КОК на ДНК ВПЧ [37] и динамичного наблюдения за состоянием шейки матки.

Позже анализ 24 исследований, включивший 16 573 пациентки с РШМ и 35 509 женщин без РШМ, подтвердил увеличение относительного риска РШМ при применении КОК в течение 5 лет и более и, что очень важно, продемонстрировал отсутствие существенных различий среди женщин с разными характеристиками (возраст, курение, количество половых партнеров, паритет и т.д.), подтверждая самостоятельность и независимость приема КОК как фактора риска РШМ [38]. Из этого следует, что женщины, которые используют гормональные контрацептивы, должны быть включены в программу обязательного скрининга патологии шейки матки в виде ко-тестирования: определения ВПЧ и цитологического исследования.

Учитывая, что дефицит фолатов сказывается в первую очередь на быстро пролиферирующих клетках, таких как клетки крови и эпителиальные клетки, ухудшение регенерации может привести к развитию злокачественных образований. Исследование С. Piyathilake и соавт. в 2009 г. продемонстрировало, что у женщины возраста менопаузы с уровнем фолатов выше 19,8 нг/мл при условии достаточного содержания в крови витамина В₁₂ на 70% ниже риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2-й степени по сравнению с пациентками, у которых уровень фолатов ≤19,8 нг/мл [39].

Экспериментальные данные показали важную роль метилирования генов опухолевого роста в прогрессировании высокоонкогенных типов ВПЧ [40]. Клинические исследования подтверждают роль фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в регуляции метилирования генов опухолевого роста, что связано со снижением частоты тяжелых форм цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки [41] и **риска РШМ в целом.**

Новейшие данные демонстрируют защитный эффект фолатов в отношении риска рака молочной железы. Анализ 27 исследований, включивший 1 млн 274 тыс. женщин показал, что увеличение потребления фолиевой кислоты снижает риск рака молочной железы, и это касается в первую очередь рака с отрицательными результатами на рецепторы эстрогена и прогестерона по данным иммуногистохимического исследования [42].

Многочисленные исследования позволили в январе 2015 г. рабочей группе Международной федерации акушеров и гинекологов (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) опубликовать информационное письмо, которое расширило значение приема фолатов в преградивидарный период и в течение беременности [43].

Значимость достаточной обеспеченности фолатами продемонстрирована в крупном популяционном исследовании в Швеции с участием 1389 женщин. Было показано, что у пациенток с низким уровнем фолатов статистически значи-

мо повышен риск ранних выкидышей и аномалий кариоти-па зародышей по сравнению с пациентками с нормальным уровнем фолатов [44].

Дефицит фолатов сопряжен с аномалиями развития не только головного мозга, но и сердечно-сосудистой системы, мочевыделительного тракта, аномалий развития конечностей, омфалоцеле и др. [45, 46]. Таким образом, включение фолатов в состав КОК позволяет реализовать профилактику ранних выкидышей и пороков развития зародышей уже на этапе прегравидарной подготовки, практически с момента выполнения медицинского аборта. Доказано также, что именно раннее начало приема фолатов более значимо снижает ранние потери беременности [47]. Более того, длительный прием фолатов до беременности является фактором, позволяющим снизить частоту преждевременных родов (на 50–70% в зависимости от длительности приема фолатов) [48] и частоту рождения маловесных детей [49, 50].

Исследования последних лет подтвердили профилактический эффект фолатов и в профилактике гестационного диабета [51, 52], что, безусловно, существенно повышает значимость дотации фолатов на этапе прегравидарной подготовки в группах риска развития гестационного сахарного диабета.

Несмотря на кажущуюся простоту, возможность компенсации дефицита фолатов благодаря приему КОК имеет огромное значение и актуальность. Как показало исследование в Британии, включившее 131 182 женщины, из которых 64,8% активно планировали беременность, менее 1/3 из всех принимали добавки фолиевой кислоты [53]. По данным другого исследования, молодые женщины до 25 лет гораздо реже принимают фолиевую кислоту за 3 мес до зачатия и в целом демонстрируют разное отношение к своему здоровью в зависимости от того, запланированной или случайной была наступившая беременность [54].

Отсутствие адекватной прегравидарной подготовки, в том числе и приема фолиевой кислоты, остается одной из самых значимых проблем медицины в странах с низким уровнем жизни, где недорогая и доступная профилактика грозных осложнений беременности и родов особо актуальны ввиду недоступности квалифицированной медицинской помощи. Так, опрос 592 матерей в Эфиопии показал, что только 67,2% из них получали фолиевую кислоту [55]. Анкетирование 22 925 женщин из 18 европейских стран в 2009 г. позволило установить, что у 38% женщин первая беременность была незапланированной, и почти 60% женщин, планировавших беременность, прекратили использовать контрацепцию без консультации врача, что исключает своевременное начало приема фолиевой кислоты. Около 70% женщин слышали о фолиевой кислоте и только 40% заявили, что знали о преимуществах фолатов, однако при детализации опроса лишь 17% из них знали о профилактике пороков развития плода [56]. Все это указывает на плохое соблюдение рекомендаций на этапе прегравидарной подготовки во многих странах мира, независимо от уровня экономического развития стран.

В соответствии с **национальными** клиническими рекомендациями, прием фолатов в дозе 400 мкг до беременности рекомендован для профилактики выкидышей и развития дефектов нервной трубки [57]. Показано, что ежедневный прием метафолина в дозе 451 мкг/сут, равно как и 400 мкг/сут фолиевой кислоты не приводит к развитию по-

бочных эффектов даже в странах с обязательным добавлением фолатов в продукты питания [43]. В состав двух контрацептивов, ЭЭ 30 мкг/дроспиренон 3 мг (Ярина® Плюс*) и ЭЭ 20 мкг/дроспиренон 3 мг (Джес® Плюс**), входит 451 мкг метафолина – биологически активной формы фолатов, всасывающейся в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в том числе фермента метилентетрагидрофолат-редуктазы (МТГФР). Это позволяет в полной мере осуществить все эффекты фолиевой кислоты без риска снижения всасывания при генетических модификациях МТГФР.

Безопасность фолатсодержащих контрацептивов подтверждена в клинических исследованиях. Действие ЭЭ 30 мкг/дроспиренона 3 мг (Ярина® Плюс) оценивали в 4 рандомизированных клинических исследованиях: риск тяжелых нежелательных явлений при приеме препарата был сопоставим с рисками от других препаратов наряду с высокой удовлетворенностью женщин. Подчеркивается, что более высокая контрацептивная надежность по сравнению с другими КОК не сопровождалась увеличением частоты тромбозомболических осложнений [58–60]. Отдельного внимания заслуживают характеристики дроспиренона, позволяющие рекомендовать препарат с целью получения дополнительных клинических эффектов, в том числе у пациенток с исходными нарушениями менструального цикла. Речь идет о значимом антиандрогенном эффекте при различных гиперандрогенных состояниях и антиминералокортикоидной активности, обеспечивающей отсутствие напряжения молочных желез на фоне метаболической нейтральности препарата [61–64]. Последний эффект особо актуален, поскольку именно масталгия может явиться причиной отказа от дальнейшего приема препарата.

Безусловно, одним из важных ограничительных факторов в назначении КОК является наличие мигрени. Большой интерес представляет исследование S. Champaloux и соавт. (2017), оценивших 25 887 случаев ишемического инсульта у женщин в возрасте 15–49 лет в зависимости от наличия мигрени и приема КОК. Было показано, что риск ишемического инсульта в 6 раз выше у женщин, страдающих мигренью с аурой и применяющих КОК, ОШ 6,1 (95% доверительный интервал – ДИ 3,1–12,1). Наличие же мигрени без ауры не приводило к существенному повышению риска инсульта: ОШ 1,8 (95% ДИ 1,1–2,9). У пациенток с мигренью без ауры, не принимавших КОК, ОШ 2,2 (95% ДИ 1,9–2,7). Таким образом, дифференциация типа мигрени имеет принципиальное значение для прогнозирования риска ишемических инсультов у потребителей КОК [65].

Многие авторы подчеркивают необходимость оценки дополнительных факторов риска: курения, возраста, ожирения, гипертонии, частоты ауры, наличия генетических (мутация фактора V Лейдена, мутация гена протромбина G20210A) и других тромбофилий [66]. Фолатсодержащие КОК, так же как и другие гормональные препараты, требуют строгого соблюдения категорий приемлемости.

В условиях пандемии COVID-19 КОК с фолатами приобретают особое значение. По мнению многих экспертов, гормональную контрацепцию могут использовать пациентки с нетяжелыми формами инфекции, так как известны данные о роли стероидных гормонов как сильных иммуномодуляторов, способных влиять на иммунный и воспалительный ответ, вызванный болезнью COVID-19. Эстрогены подавляют

*Инструкция по медицинскому применению препарата Ярина® Плюс от 11.03.2020. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50371.htm Ссылка активна на 1.03.2022.

**Инструкция по медицинскому применению препарата Джес® Плюс от 10.03.2020. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50374.htm Ссылка активна на 1.03.2022.

продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α), одновременно стимулируя выброс противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4 и интерлейкина-10) Т-лимфоцитами и активируя синтез антител В-лимфоцитами [67]. Фолиевая кислота может уменьшить репликацию вируса SARS-CoV-2, так как способна инактивировать эндопротеазу фуриин, которая имеет решающее значение для проникновения вируса SARS-CoV-2 в хозяйскую клетку [68–70], и протеазу 3CLpro, имеющую жизненно важное значение для репликации всех коронавирусов [71].

Заключение

На сегодняшний день нельзя переоценить значимость фолатов в постабортной контрацепции, особенно в условиях коронавирусной пандемии.

На этапе первичного консультирования по контрацепции, тем более после прерывания беременности, очень важно порекомендовать безопасный и приемлемый для женщины метод защиты от нежелательной беременности. В современном мире комплаентность назначенной контрацепции будет определяться не только хорошей переносимостью, но и целым спектром дополнительных положительных эффектов КОК. Снижение возбудимости гипоталамо-гипофизарной системы после любого прерывания беременности с помощью КОК, содержащими 30 мкг ЭЭ и гестаген с сильной антигонадотропной активностью, служит гарантией сохранения нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Выбор препарата определяется дополнительными неконтрацептивными эффектами, реализующимися как в раннем постабортном периоде, так и в более поздние сроки – на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Это особенно важно, так как женщины в возрастной группе 20–30 лет, на которых приходится пик абортов, еще не выполнили свои репродуктивные планы. Фолатсодержащие КОК – разумное средство доставки фолатных добавок у женщин репродуктивного возраста, которое может способствовать будущей здоровой беременности и сохранению здоровья в целом.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер». PP-YARP-RU-0039-1.

Source of funding. This article was prepared with the support of Bayer. PP-YARP-RU-0039-1.

Литература/References

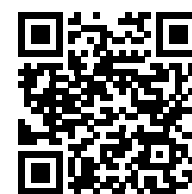
- Guttmacher Institute. Adding it up: Investing in Contraception and Maternal and Newborn Health 2017. Available at: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/adding-it-up-contraception-mnh-2017> Accessed: 20.02.2022.
- Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann.* 2014;45(3):301-14.
- Сакевич В.И., Денисов Б.П. Репродуктивное здоровье населения и проблема абортов в России: новейшие тенденции. *Социологические исследования.* 2019;11:140-51 [Sakevich VI, Denisov BP. The latest trends in reproductive health and the problem of abortion in Russia. *Sotsiologicheskie issledovaniia.* 2019;11:140-51 (in Russian)]. DOI:10.31857/S013216250007457-5
- Статистика абортов в России по данным Росстат. Росстат, 2019. Режим доступа: <https://rosinfostat.ru/statistika-abortov-v-rossii-po-dannym-rosstat/> Ссылка активна на 13.11.2020 [Statistika abortov v Rossii po dannym Rosstat. Rosstat, 2019. Available at: <https://rosinfostat.ru/statistika-abortov-v-rossii-po-dannym-rosstat/> Accessed: 13.11.2020 (in Russian)].
- Научные исследования в области предупреждения небезопасного аборта. ВОЗ. Режим доступа: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/unsafe_abortion/med_abortion/ru/ Ссылка активна на 10.02.2021 [Nauchnye issledovaniia v oblasti preduprezhdeniia nebezopasnogo aborta. VOZ. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/unsafe_abortion/med_abortion/ru/ Accessed: 10.02.2021 (in Russian)].
- Контрацепция после аборта. Пенткрофт Фарма. Режим доступа: http://www.ru486.ru/doctor_contr.htm Ссылка активна на 13.11.2020 [Kontratsepsiia posle aborta. Pentkroft Farma. Available at: http://www.ru486.ru/doctor_contr.htm Accessed: 13.11.2020 (in Russian)].
- Henshaw R, Naji S, Russell I, Templeton A. Psychological responses following medical abortion (using mifepricton and gemeprost) and surgical vacuum aspiration. A patient-centered, partially randomized prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(10):812-8.
- The World Health Organization's Safe Abortion Guidance Document. *Am J Public Health.* 2013;103(4):593-6. DOI:10.2105/AJPH.2012.301204
- Унанын А.Л., Араkelов С.Э., Полонская Л.С., и др. Постабортная реабилитация: теоретические и практические аспекты. *Медицинский совет.* 2014;(9):26-9 [Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, et al. Postabortal rehabilitation: theoretical and practical aspects. *Medical Council.* 2014;(9):26-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-9-26-29
- Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт в амбулаторной практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Dikke GB. Medikamentozniy abort v ambulatornoi praktike. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Che Y, Liu X, Zhang B, Cheng L. Oral contraception following abortion. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e3825. DOI:10.1097/MD.00000000000003825
- Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000;62(1):29-38. DOI:10.1016/s0010-7824(00)00133-5
- Keam SJ, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive. *Treat Endocrinol.* 2003;2(1):49-70.
- Endrikat JS, Milchev NP, Kapamadzija A, et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada. *Contraception.* 2009;79:428-32.
- Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5:124-34.
- Landersoe SK, Petersen KB, Sørensen AL, et al. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(1):176-86. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.10.004
- Landersoe SK, Larsen EC, Forman JL, et al. Ovarian reserve markers and endocrine profile during oral contraception: Is there a link between the degree of ovarian suppression and AMH? *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(12):1090-5. DOI:10.1080/09513590.2020.1756250
- McKetta S, Keyes KM. Oral contraceptive use and depression among adolescents. *Ann Epidemiol.* 2019;29:46-51. DOI:10.1016/j.annepidem.2018.10.002
- Bitzer J. Orale Kontrazeptiva und Depression. *Gynäkologische Endokrinologie.* 9(1):31-5. DOI:10.1007/s10304-010-0390-x

20. Гулиева Л.П., Юренева С.В. Предменструальный синдром: клиника, диагностика и терапевтические подходы. *Медицинский совет*. 2017;2:106-11 [Guliyeva LP, Yureneva SV. Premenstrual syndrome: clinical pattern, diagnostics and therapeutic approaches. *Meditsinskii sovet*. 2017;2:106-11 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-2-106-111
21. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности. *Медицинский совет*. 2015;9:92-9 [Pustotina OA. Achievements and risks of folate use during and not in pregnancy. *Meditsinskii sovet*. 2015;9:92-9 (in Russian)].
22. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to folate and blood formation (ID 79), homocysteine metabolism (ID 80), energyyielding metabolism (ID 90), function of the immune system (ID 91), function of blood vessels (ID 94, 175, 192), cell division (ID 193), and maternal tissue growth during pregnancy (ID 2882) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2009;7(9):1213.
23. Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res*. 2002;137(1-2):75-114. DOI:10.1016/s0166-4328(02)00286-3
24. Chilmonczyk Z, Bojarski AJ, Pilc A, Sylte I. Functional Selectivity and Antidepressant Activity of Serotonin 1A Receptor Ligands. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):18474-506. DOI:10.3390/ijms160818474
25. Волевь Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И., и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13 [Volev BA, Ragimova AA, Burchakov DI, et al. Stress-related menstrual disorders. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13 (in Russian)].
26. Першина К.В. Нейрофизиологические механизмы стресса и депрессивных состояний и методы борьбы с ними. *European science*. 2019;1(43):78-83 [Pershina KV. Neurofiziologicheskie mekhanizmy stressa i depressivnykh sostoianii i metody bor'by s nimi. *European science*. 2019;1(43):78-83 (in Russian)].
27. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl. 5):12-7. DOI:10.4088/JCP.8157sulc.03
28. Pace LE, Dolan BM, Tishler LW, et al. Incorporating Long-acting Reversible Contraception Into Primary Care: A Training and Practice Innovation. *Womens Health Issues*. 2016;26(2):131-4. DOI:10.1016/j.whi.2015.09.004
29. Osterhues A, Holzgreve W, Michels KB. Shall we put the world on folate? *Lancet*. 2009;374(9694):959-61. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61646-9
30. Shere M, Bapat P, Nickel C, et al. The Effectiveness of Folate-Fortified Oral Contraceptives in Maintaining Optimal Folate Levels to Protect Against Neural Tube Defects: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(6):527-33. DOI:10.1016/s1701-2163(15)30229-2
31. Mlodzik-Czyzewska MA, Malinowska AM, Chmurzynska A. Low folate intake and serum levels are associated with higher body mass index and abdominal fat accumulation: a case control study. *Nutr J*. 2020;19(1):53. DOI:10.1186/s12937-020-00572-6
32. Lind MV, Lauritzen L, Kristensen M, et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):29-42. DOI:10.1093/ajcn/nqy234
33. Jiang H, Li C, Wei B, et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):523-6. DOI:10.1111/jocd.12456
34. Peng Y, Dong B, Wang Z. Serum folate concentrations and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A cohort study based on 1999-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Int J Cardiol*. 2016;219:136-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.06.024
35. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1527-35. DOI:10.1093/humrep/16.7.1527
36. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9364):1159-67. DOI:10.1016/s0140-6736(03)12949-2
37. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
38. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, et al; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370(9599):1609-21. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61684-5
39. Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, et al. Lower Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with High Plasma Folate and Sufficient Vitamin B12 in the Post-Folic Acid Fortification Era. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2(7):658-64. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-08-0175
40. Абрамов П.М., Катаргин А.Н., Федорова М.Д., и др. Роль метилирования регуляторного района вируса папиллом человека типа 16 в экспрессии вирусных онкогенов E6 и E7 в первичных опухолях шейки матки. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(4):110-6 [Abramov PM, Katargin AN, Fedorova MD, et al. The role of HPV16 regulatory region methylation in viral oncogenes E6 and E7 expression in primary cervical cancer lesions. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(4):110-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/2313-805X-2018-5-4-110-116
41. Piyathilake CJ, Macaluso M, Chambers MM, et al. Folate and vitamin B12 may play a critical role in lowering the HPV 16 methylation-associated risk of developing higher grades of CIN. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(11):1128-37. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-14-0143
42. Zeng J, Gu Y, Fu H, et al. Association Between One-carbon Metabolism-related Vitamins and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(4):e469-80. DOI:10.1016/j.clbc.2020.02.012
43. Figo Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine, International Journal of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;128(1):80-2. DOI:10.1016/j.ijgo.2014.10.011
44. George L, Mills JL, Johansson ALV, et al. Plasma folate level and risk of spontaneous abortion. *JAMA*. 2002;288(15):1867-73. DOI:10.1001/jama.288.15.1867
45. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y-H. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(2):52-9.
46. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001056. DOI:10.1002/14651858.CD001056
47. Mao Y-Y, Yang L, Li M, et al. Periconceptional Folic Acid Supplementation and the Risk of Spontaneous Abortion among Women Who Prepared to Conceive: Impact of Supplementation Initiation Timing. *Nutrients*. 2020;12(8):2264. DOI:10.3390/nu12082264
48. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(5):e1000061. DOI:10.1371/journal.pmed.1000061
49. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, et al. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(4):478-90. DOI:10.1111/1471-0528.13202
50. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C. Urgent need for folic acid fortification of flour and grains: response to the 2019 UK Government's public consultation. *Arch Dis Child*. 2020;105(1):6-9. DOI:10.1136/archdischild-2019-318534
51. Best K, Green TJ. Adequate maternal pre-conceptional folate status may reduce the risk of gestational diabetes mellitus. *Evid Based Nurs*. 2020;ebnurs-2019-103157. DOI:10.1136/ebnurs-2019-103157
52. Li M, Li S, Chavarro JE, et al. Prepregnancy Habitual Intakes of Total, Supplemental, and Food Folate and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes care*. 2019;42(6):1034-41. DOI:10.2337/dc18-2198

53. McDougall B, Kavanagh K, Stephenson J. Health behaviours in 131,182 UK women planning pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):530. DOI:10.1186/s12884-021-04007-w.
54. Lang AY, Harrison CL, Barrett G. Women Birth. Opportunities for enhancing pregnancy planning and preconception health behaviours of Australian women. 2021;34(2):e153-61. DOI:10.1016/j.wombi.2020.02.022
55. Habte A, Dessu S, Haile D. Determinants of practice of preconception care among women of reproductive age group in southern Ethiopia, 2020: content analysis. *Reproductive Health*. 2021;18(1):100. DOI:10.1186/s12978-021-01154-3
56. Bitzer J, von Stenglin A, Bannemerschult R. Women's awareness and periconceptual use of folic acid: data from a large European survey. *Int J Womens Health*. 2013;5:201-13. DOI:10.2147/IJWH.S40149
57. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации Минздрава России. Нормальная беременность. 2020. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf> Ссылка активна на 20.02.2022 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Normal'nai'a beremennost'. 2020. Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf> Accessed: 20.02.2022 (in Russian)].
58. Dinger J, Bardenheuer K, Hienemann K. Cardiovascular and General Safety of a 24-Day Regimen of Drospirenone-Containing Combined Oral Contraceptives: Final Results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014;89(4):253-63. DOI:10.1016/j.contraception.2014.01.023
59. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17beta-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(6):430-43. DOI:10.3109/13625187.2011.614029
60. Schultz-Zehden B, Boschitsch E. User experience with an oral contraceptive containing ethinylestradiol 30µg and drospirenone 3mg Yasmin® in clinical practice. *Treat Endocrinol*. 2006;5(4):251-6. DOI:10.2165/00024677-200605040-00006
61. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH, et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;761:311-35. DOI:10.1111/j.1749-6632.1995.tb31386.x
62. Thorneycroft IH, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis*. 2004;74(2):123-30.
63. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002;69(Suppl. 4):2-15.
64. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*. 2005;8(Suppl. 3):4-12. DOI:10.1080/13697130500330382
65. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):489.e1-e7. DOI:10.1016/j.ajog.2016.12.019
66. Driul L, Londero AP. Migraine with aura and screening for biological thrombophilia. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):364. DOI:10.1016/j.ajog.2017.11.585
67. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation and the consequences of COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. DOI:10.1210/endo/bqaa127
68. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology*. 2019;8(8):e1073. DOI:10.1002/cti2.1073
69. Sheybani Z, Dokoohaki, MH, Negahdaripour M, et al. The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by COVID-19. *ChemRxiv*. 2020. DOI:10.26434/chemrxiv.12034980.v1
70. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020;176:104742. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104742
71. Serseg T, Benarous K, Yousfi M. Hispidin and Lepidine e: Two natural compounds and folic acid as potential inhibitors of 2019-novel coronavirus main protease, (2019-ncovmpro), molecular docking and SAR study. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2021;17(3):469-79. DOI:10.2174/1573409916666200422075440

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU