

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

№1

Одним из важнейших событий российского фармацевтического рынка 2012 г. стала разработка принципиально нового поколения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – комбинации современного дроспиренонсодержащего контрацептива с метафолином (активным метаболитом фолиевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолатом). Это событие знаменует начало нового этапа как в гормональной контрацепции, так и в витаминпрофилактике: отныне стало возможным не только предупреждение нежелательной беременности и гормонально-зависимых заболеваний у женщины, но и снижение риска врожденных пороков у ее детей и осложнений гестации в будущем.

МЕТАФОЛИН В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ – ИНВЕСТИЦИЯ В РЕПРОДУКТИВНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ

МИРОВЫЕ НОВОСТИ: СОВРЕМЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Бесспорна взаимосвязь между недостаточной концентрацией фолатов у матери и дефектами нервной трубки (ДНТ), а также другими врожденными пороками развития плода. Фолиевая кислота напрямую участвует в формировании сосудистого русла плаценты, и нарушения ангиогенеза в этой области ассоциированы с патогенезом преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, в том числе с задержкой роста и антенатальной гибелью плода. Дефицит фолиевой кислоты приводит к реализации наиболее неблагоприятных звеньев патогенеза артериальной гипертензии у беременных – к тотальной ангиопатии, микротромбозам, нарастанию инсулинорезистентности. Не вызывает сомнения взаимосвязь недостатка фолатов с ростом частоты самопроизвольных абортов. Таким образом, обеспечение достаточного содержания фолатных метаболитов в организме женщины репродуктивного возраста – наиболее простой, эффективный и экономически целесообразный метод предупреждения разнообразных неблагоприятных сценариев в репродуктивной жизни современных женщин.

ФОЛАТНЫЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Фолиевая кислота – водорастворимый витамин, активный метаболит которого (5-метилтетрагидрофолат) участвует в метаболизме ДНК, в частности в синтезе пуриновых оснований, а также в метаболизме белков (синтез аминокислот) и гомоцистеина (рис. 1). Витамин содержится в субпродуктах, бобовых, зелени, салате, яйцах, грибах, дрожжах, но при тепловой обработке до 90% вещества разрушается. Соединения, синтезируемые микрофлорой толстой кишки, не вносят су-

щественного вклада в обеспечение фолатами организма человека, поскольку всасывание фолиевой кислоты происходит в вышележащих отделах желудочно-кишечного тракта – двенадцатиперстной и тощей кишке. Физиологические дозы фолиевой кислоты (до 1 мг в сутки) абсорбируются путем активного всасывания, а высокие – путем диффузии. Всасывание фолатов из пищи происходит не полностью (около 50%). Факторы, влияющие на фолатный статус: потребление продуктов с высоким содержанием фолиевой кислоты, генетически детерминированные ферментативные дефекты, препятствующие всасыванию фолиевой кислоты и/или образованию активных метаболитов в организме (дефект дегидрофолатредуктазы, метилтетрагидрофолатредуктазы [MTHFR]), нарушение всасывания в кишечной трубке вследствие хронического воспаления двенадцатиперстной и тощей кишки, прием некоторых лекарственных средств, угнетающих соответствующие ферменты.

У половины женщин 40% суточной дозы фолиевой кислоты не усваивается из пищи. Мутации, блокирующие метаболизм фолатов,

Т.В. ГАЛИНА

кафедра акушерства
и гинекологии с курсом
перинатологии Российского
университета дружбы народов,
г. Москва

РИС. 1.
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА



Дефицит фолиевой кислоты приводит к реализации наиболее неблагоприятных звеньев патогенеза артериальной гипертензии у беременных – к тотальной ангиопатии, микротромбозам, нарастающей инсулинорезистентности

имеются у 64% беременных с умеренной и у 100% с тяжелой преэклампсией.

В общей популяции у 10–12% лиц выявлен гомозиготный рецессивный вариант дефектного гена, кодирующего синтез MTHFR, в связи с чем активность фермента, ответственного за усвоение фолиевой кислоты, у этой группы снижена на 70%. Еще у 40–50% лиц обнаружено гетерозиготное носительство дефектного гена. В этой группе активность фермента снижена на 30%.

Вне беременности дефицит фолатов формирует малые симптомокомплексы, значительно снижающие качество жизни и ухудшающие самочувствие женщины (астения, дисфорические нарушения и ухудшение памяти, угнетение секреторного звена иммунной системы, нездоровый цвет лица, тусклые и ломкие волосы). Нормализация фолатного статуса (рис. 2) вне беременности стимулирует кровотоки, состояние иммунной системы путем активации синтеза иммуноглобулинов М и А, стабилизирует настроение путем стимуляции обмена серотонина, улучшает состояние кожи и волос [21].



РИС. 2. СТРАТЕГИИ НОРМАЛИЗАЦИИ ФОЛАТНОГО СТАТУСА

Акушерский и перинатальный интерес обусловлен тем, что субклиническое нарушение метаболизма фолатов вне беременности в большинстве случаев ярко манифестирует при ее наступлении. Так, в исследованиях, посвященных взаимосвязи дефицита фолатов с развитием преэклампсии, было показано,

Современные данные по достоинству позволяют оценить этот парадокс фармакотерапии: дело в том, что фолиевая кислота, с биохимической точки зрения, фолатом не является. Этот синтетический субстрат трансформируется в организме вплоть до активного метаболита 5-метилтетрагидрофолата под воздействием фермента MTHFR. Важно учитывать, что у 50–62% лиц в мире отсутствует способность адекватно усваивать фолиевую кислоту из пищи даже при полноценном питании.

что у здоровых женщин, получавших фолиевую кислоту с ранних сроков беременности, дефицит в среднем составляет 15%, в группе пациенток высокого риска возникновения преэклампсии – 25%. У беременных с преэклампсией средней степени тяжести дефи-

цит фолатов составляет 65%, а с тяжелой преэклампсией – 78%. В зеркальном отражении у представительниц этих групп растут концентрации ангиотензинпревращающего фермента, ренина, ангиотензина (прямая и достоверная корреляция), участвующих в реализации артериальной гипертензии [56].

Почти у половины беременных 40% суточной дозы фолиевой кислоты не усваивается из пищи. Среди первобеременных группы риска по развитию преэклампсии дефицит фолатов составляет примерно 30% суточной дозы, а при сочетании с мутациями гена, кодирующего MTHFR, возрастает до 60%! В то же время у беременных с умеренной преэклампсией частота мутаций в изучаемом локусе составила 64%, а у женщин с тяжелой преэклампсией – 100%. Бесспорно, мутации, препятствующие полноценному метаболизму фолатов, задействованы в развитии преэклампсии.

Таким образом, низкий фолатный статус неблагоприятен для современной женщины не только возрастающей вероятностью пороков незаращения нервной трубки плода, но и риском серьезных осложнений гестации, в том числе преэклампсии, невынашивания и недонашивания, а также макроцитарной (мегалобластической) анемии.

ДЕФЕКТЫ НЕРВНОЙ ТРУБКИ ПЛОДА И ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ФОЛАТОВ

Дефицит фолиевой кислоты с позиций современной медицины невозможно рассматривать как рядовой гиповитаминоз, поскольку недостаток фолатов в организме женщины репродуктивного возраста значительно повышает вероятность пороков незаращения нервной трубки плода.

ДНТ – это гетерогенная группа врожденных аномалий нервной системы, обусловленных нарушением зарощения нервной трубки на ранних стадиях эмбриогенеза [1, 2]. ДНТ занимают одно из первых мест среди причин заболеваемости и смертности новорожденных. Самые распространенные ДНТ – расщелина позвоночника и анэнцефалия – ежегодно регистрируются у 300 000 новорожденных во всем мире [3]. Анэнцефалия несовместима с жизнью; большинство новорожденных с расщелиной позвоночника появляются на свет живыми, но становятся инвалидами (нарушение функции мочевого пузыря и кишечника, гидроцефалия, нарушение способности к обучению, психологическая дезадаптация и др.) [22, 23].

Среди причин развития ДНТ выделяют генетические и средовые факторы [3]; среди последних ключевая роль принадлежит фолатному статусу матери перед зачатием и на ранних сроках беременности [4–6]. Еще в 1995 г.

Daly et al. [6] установили, что между концентрацией фолатов в эритроцитах матери и риском ДНТ существует количественная зависимость: чем выше эта концентрация, тем ниже риск ДНТ. Кроме того, доказано, что прием фолиевой кислоты перед зачатием и на ранних сроках беременности снижает риск ДНТ [7–10].

ДНТ (расщелина позвоночника, анэнцефалия) лидируют среди причин заболеваемости и смертности новорожденных в мире – около 300 случаев в год.

Таким образом, существует некоторое окно содержания фолатов в крови: это когда клинически значимых признаков витаминдефицита у пациентки нет, а для физиологической нейруляции вещества явно недостаточно. В крупных ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что концентрация фолатов в эритроцитах, достигающая 906 нмоль/л (400 нг/мл), ассоциирована с очень низким риском ДНТ. Систематический обзор пяти рандомизированных исследований выявил протективный эффект ежедневного применения добавок фолиевой кислоты в отношении профилактики ДНТ; работы в этом направлении продолжаются [5].

Клинические исследования также показали, что важным маркером осложнений беременности и ее неблагоприятного исхода служит гомоцистеин. Повышение концентрации этого вещества (гипергомоцистеинемия) сопряжено со значительным риском ДНТ и низкой массой тела у новорожденного [27]. Опасность гипергомоцистеинемии состоит в формировании оксидативного стресса вследствие ингибирования ферментов, расщепляющих асимметричный диметиларгинин. Избыток этого вещества ведет к инактивации NO-синтазы, нарушению биодоступности монооксида азота и накоплению свободных радикалов кислорода [36]. Гипергомоцистеинемия формируется при дефиците фолиевой кислоты у пациенток со сниженной активностью фермента 5,10-MTHFR.

Дефицит фолатов в организме беременной, даже не реализовавшись в пороки незаращения нервной трубки плода, непременно проявит себя повышением риска других осложнений, причем наиболее явно дефекты будут выражены в зонах интенсивного деления клеток эмбрио- и трофобласта. Процесс метилирования ДНК крайне важен в эмбриогенезе, и его нарушение приводит к нестабильности хромосом, повреждению клеток не только самого плода, но и плодных оболочек.

Для изучения влияния дефицита фолиевой кислоты и ассоциированной гипергомоцистеинемии на формирование плаценты был проведен систематический обзор литературных данных за 1966–1999 гг. Выяснилось, что фолатный дефицит и термолabileные

формы MTHFR ассоциированы с преждевременной отслойкой или инфарктами плаценты, спонтанными абортми, привычным невынашиванием и преэклампсией вследствие распространенных дефектов формирования и созревания элементов трофобласта [24] и плацентарного сосудистого русла.

При дефиците фолатов относительный риск потери беременности составляет 3,4 (при 95% доверительном интервале 1,2–9,9), на фоне гипергомоцистеинемии – 3,7 (0,96–16,5), при мутации MTHFR – 3,3 (1,2–9,2).

К фолатзависимым порокам развития плода относятся нарушения, частота которых значительно снижается на фоне профилактического назначения фолиевой кислоты женщинам в периконцепционном периоде. Среди относящихся к этому списку нозологий врожденные аномалии ЦНС составляют 10%. На долю врожденных пороков сердца приходится 46%, челюстно-лицевые аномалии составляют 14%, дефекты развития мочевыделительной системы – 10%, редукционные пороки конечностей – 3%, а еще 17% составляют случаи множественных врожденных аномалий плода [25].

ИСТОРИЯ БОРЬБЫ С ФОЛАТНЫМ ДЕФИЦИТОМ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Выбор оптимального времени назначения фолиевой кислоты – ключевой фактор в любой стратегии по улучшению фолатного статуса. ДНТ формируется в первые 4 нед. беременности, если нервная трубка не успевает полностью закрыться в течение 28 дней после зачатия вследствие замедления деления клеток на фоне дефицита фолатов. В это время женщина еще вообще не знает, что беременна. Таким образом, профилактическое потребление фолатов надо начинать заблаговременно до зачатия для достижения достаточного содержания фолиевой кислоты в крови к периоду нейруляции.

Эффективность применения фолиевой кислоты в профилактике врожденных пороков



Избыток гомоцистеина, возникающий при фолиевом дефиците, ведет к инактивации NO-синтазы, нарушению биодоступности монооксида азота и накоплению свободных радикалов кислорода





Историческая справка

1957 г. – первый КОК Enovid был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения нарушений менструального цикла.

1960 г. – препарат впервые одобрен как метод контрацепции.

Уже с начала 70-х годов КОК эмпирически использовались не только для предупреждения нежелательной беременности, но и с лечебной и профилактической целью. К настоящему времени результаты систематического обзора Кокрановской библиотеки 2008–2011 гг. доказывают, что КОК эффективно предупреждают рак эндометрия, яичников, колоректальный рак, хориокарциному, функциональные кисты яичников, миому матки, остеопороз.

Современные препараты, содержащие дроспиренон (Ярина, Джаз), популярны не только как метод контрацепции, но и как средства, благоприятно влияющие на состояние кожи, волос и массу тела [39]. На их основе разработаны новые КОК, создающие оптимальный уровень концентрации фолатов в эритроцитах и плазме крови у пациенток репродуктивного возраста, с добавлением 451 мкг метафолина (левомефолата кальция): Джаз Плюс, применяемый в режиме 24 + 4, и Ярина Плюс в режиме 21 + 7. Постепенно достигая оптимальной концентрации в плазме и эритроцитах крови, содержание фолатов остается стабильным и поддерживается на уровне, приближенном к 906 нмоль/л.

Включение фолата в состав современных микродозированных КОК может существенно снизить распространенность ДНТ в популяции – только среди женщин, принимающих гормональные контрацептивы, число незапланированных беременностей исчисляется миллионами случаев в год, что связано с погрешностями при использовании метода (пропуск таблетки и др.) [19].

Поскольку поддержание достаточного уровня фолатов необходимо на ранних сроках гестации, прием фолиевой кислоты следует сразу начать после отмены КОК, в том числе обогащенных метафолином, если предполагается наступление беременности [40].

Значительная часть американок не принимают фолиевую кислоту регулярно, даже планируя беременность, вследствие недостаточной осведомленности и мотивированности: пациентки считают слишком обременительной необходимость ежедневно принимать таблетки.

развития, а также целесообразность таких профилактических мероприятий в национальных масштабах доказаны и не вызывают сомнений. Социологические стратегии, стимулирующие потребление фолатов женщинами репродуктивного возраста, обеспечены государственной поддержкой во многих развитых странах мира.

Соединенные Штаты Америки, Канада

Правительство США прилагает значительные усилия к организации потребления фолатов женщинами детородного возраста. С этой целью организуют просветительские кампании, побуждают врачей дополнительно назначать фолиевую кислоту, а местных производителей – обогащать соединением продукты питания. И в США, и в Канаде действуют Национальные программы по обязательному обогащению пищи фолатами, согласно которым вещество добавляют к зерновым продуктам, что снижает распространенность ДНТ в среднем на 25–45% [52], но не обеспечивает такого содержания фолатов в эритроцитах, которое достоверно минимизирует риск ДНТ (906 нмоль/л) [6].

Согласно современным рекомендациям Американской специальной комиссии по профилактике фолатдефицита [14], всем женщинам детородного возраста следует ежедневно дополнительно потреблять 0,4–0,8 мг фолиевой кислоты [28]. Министерство обороны США рекомендует женщинам, служащим в вооруженных силах страны, принимать фолиевую кислоту за месяц до беременности и на протяжении I триместра [26]. Однако, несмотря на снижение частоты ДНТ в США за последние 15 лет, снижение распространенности пороков данной группы происходит значительно медленнее, чем ожидалось [12, 13].

Задавшись вопросом о причинах недостаточной эффективности работы по предупреждению фолатного дефицита, исследователи установили, что значительная часть американок не принимают фолиевую кислоту регулярно, даже планируя беременность [15–17]. Среди причин этого досадного пренебрежения фолатами фигурируют самые разнообразные мотивы, но ключевой проблемой оказалась необходимость ежедневного приема дополнительных доз витамина в таблетированной форме при недостаточной осведомленности и мотивированности женщин [3, 21].

Европейские страны

Министерства здравоохранения стран Европы и/или национальные общества рекомендуют использовать добавки фолиевой кислоты в период планирования беременности в дозе 0,4 мг ежедневно [29, 30]. В 2006 г. Lamers et al. предложили увеличить рекомендованный период применения фолиевой кислоты перед зачатием с 4 до 12 нед. и более (по данным авторитетных американских специалистов, женщинам детородного возраста следует дополнительно потреблять 0,4–0,8 мг фолиевой кислоты в день) для эффективного снижения риска ДНТ [31]. Женщинам с ДНТ плода в анамнезе в США и большинстве стран Европы рекомендуют прием добавок фолиевой кислоты в дозе 4–5 мг в сутки, поскольку

ку выраженная форма фолатного дефицита у этого контингента пациенток считается доказанной [22, 29, 30].

Вместе с тем, избыточное неконтролируемое применение фолиевой кислоты перечисленные проблемы не решает. При передозировке не только вытесняются эндогенные фолаты, что опасно когнитивными расстройствами, но и значительно ускоряется деление клеток (вплоть до неуправляемой пролиферации). В акушерстве применение фолиевой кислоты в дозе свыше 1000 мкг приводит к макросомии и инсулинорезистентности плода, повышает вероятность злокачественных образований у новорожденных.

Несмотря на принятые профилактические меры, по данным специального отчета EUROCAT-2009 почти во всех европейских странах, за исключением Нидерландов, лишь немногие женщины принимают пищевые добавки с фолиевой кислотой в течение всего рекомендованного периода до и после зачатия. Самый высокий уровень применения фолатов – в Нидерландах, Швейцарии, Венгрии и Норвегии (30–51% женщин). Очень низкий уровень применения (менее 10%) – во Франции, Германии и Италии. Многие европейские женщины не осведомлены о пользе применения добавок фолиевой кислоты и о рекомендованном времени их использования. Международное наблюдательное исследование показало, что даже среди женщин, прекративших применение контрацептивов с целью планирования беременности, более половины (54%!) делают это без предварительной консультации с врачом и не принимая фолаты [32].

Российская Федерация

Относительно решения вопроса пренатальной профилактики дефектов нервной трубки как наиболее статистически значимого осложнения фолатного дефицита ситуация в РФ ничем не уступает таковой в странах Евросоюза. На федеральном уровне действует медико-генетическая служба, разрабатывающая технологии профилактики ВПР и контролирующая эффективность их внедрения и деятельности в регионах [34]. В большинстве областных и муниципальных рекомендаций по профилактике врожденных пороков фигурируют данные о необходимости назначения фолиевой кислоты, причем схема назначения препарата по большей части соответствует процитированным выше новейшим европейским данным. К примеру, в Самаре обоим супругам за 2–3 мес. до зачатия фолиевую кислоту назначают в ежедневной дозе не менее 0,4 мг, причем препараты пациентка, проходящая предгравидарную подготовку по программе

Коррекция витаминдефицита – залог благополучия и признак состоятельности

В 2011 г. был опубликован обзор Теда Грейнера (T. Greiner), специалиста в области нутрициологии с мировым именем. Эта работа наконец-то подвела черту под дискуссией о целесообразности назначения витаминов беременным. Ранее в политкорректных научных рамках не было принято с такой очевидностью делить людей на богатых и бедных. Вывод авторитетного эксперта таков: **витаминная поддержка необходима беременным, проживающим в странах с низким доходом на душу населения по классификации Всемирного банка [43].**

В указанной классификации все страны по уровню подушного дохода делятся на четыре категории: доход высокий (\$12 276 в год и более), выше среднего (\$3976–12 275), ниже среднего (\$1006–3975) и низкий (\$1005 и менее). Уровень дохода дает общее представление о том, как живут и питаются пациенты. Несбалансированное питание, инфекционные заболевания, стресс и чрезмерная нагрузка во время работы – вот что, по мнению многих исследователей, отягощает беременность в странах с низким подушным доходом. Соответственно, коррекция витаминдефицита заметно влияет на течение беременности и ее исходы.

В ноябре 2011 г. средний доход на душу населения в России составлял 21 069 руб. – менее \$680 в год. Это заметно меньше, чем критерий «низкого дохода» с точки зрения Всемирного банка, так что по общемировой классификации Россия благополучной не считается. В то же время положение в вопросах профилактики гиповитаминозов в стране критическое: 61% беременных испытывают недостаток витамина С, 59% – рибофлавина, 57% – фолиевой кислоты.

Результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования в городах Центральной России, где изучали назначения лекарственных средств беременным, свидетельствуют о том, что фармакологическая нагрузка на беременных весьма высока, однако страдает ее качество. Среди 543 респонденток с физиологическим течением беременности, участвовавших в исследовании, только 49% получали фолиевую кислоту, 92,4% – поливитаминные препараты, 80,9% – соединения железа, менее половины (49%) – минеральные комплексы [44].

Таким образом, к совершенно необходимому в современных российских реалиях сокращению лекарственной нагрузки на беременных следует подходить не только решительно, но и рационально, чтобы борьба с полипрагмазией, одна из приоритетных задач современного акушерства, не обернулась ростом распространенности фолиево-зависимых пороков развития плода.

профилактики ВПР, получает бесплатно [58].

Эффективность первичной профилактики показала, что у пар, принимавших фолиевую кислоту до зачатия, частота ДНТ плода по итогам многолетних наблюдений снижается в 3 раза по сравнению с популяционной распространенностью данной группы пороков [33]. Поскольку возможности охвата женщин репродуктивного возраста пренатальными мероприятиями значительно уступают потребностям в коррекции фолатного дефицита, необходимость альтернативных путей обеспечения пациенток препаратами фолиевой кислоты для России не менее актуальна, чем для других стран мира. Частота диагностики ДНТ плода в России составляет около 0,5%, ежегодно погибают до 300 новорожденных с этим диагнозом, что составляет примерно 2% в структуре общей детской смертности.

Продолжение в следующем номере

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Спиричев В.Б.
Научное обоснование применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 1: Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции // Вопросы питания. – 2010. – Т. 79; №5. – С. 4–14.
Spirichev VB
Scientific rationale for vitamins use in the prevention and treatment. Message 1: The lack of vitamins in the diet of modern human: causes, consequences and correction // Nutrition. – 2010. – Т. 79; No. 5. – P. 4–14.
2. Мальцева Л.И., Павлова Т.В.
Генетические аспекты гестоза // Практическая медицина. – 2011. – №6 (11).
Maltseva LI, Pavlova TV
Genetic aspects of preeclampsia // Practical medicine. – 2011. – № 6 (11).
3. Pitkin RM
Folate and neural tube defects // Amer. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 85. – P. 285S–288S.
4. Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD et al.
Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis: United States, 1985–1994 // MMWR CDC Surveill Summ. – 1995. – Vol. 44. – P. 1–13.
5. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD
Neural-tube defects // N Engl. J Med. – 1999. – Vol. 341. – 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 Gynecol. Obstet. – 2003. – Vol. 83; №1. – P. 123–133.
7. De Jong-Van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA
Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women // Am J Obstet. Gynecol. – 2005. – Jan. Vol. 192; №1. – P. 121–128.
8. Ouyang L, Grosse SD, Armour BS, Waitzman NJ
Health care expenditures of children and adults with spina bifi da in a privately insured US population // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2007. – Vol. 79. – P. 552–558.
9. Centers for Disease Control and Prevention
Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifi da and other neural tube defects // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 1992. – Vol. 41 (RR-14).
10. Daly LE, Kirke PN, Molloy A et al.
Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1698–1702.
11. Burke B, Daniel KL, Latimer A et al.
Preventing neural tube birth defects: a prevention model and resource guide. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2009.
12. US Preventive Services Task Force
Folic acid for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 626–631.
13. Yang QH, Carter HK, Mulinare J et al.
Raceethnicity differences in folic acid intake in women of childbearing age in the United States after folic acid fortification: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2002 // Am J Clin Nutr. – 2007. – Vol. 85. – P. 1409–1416.
14. Centers for Disease Control and Prevention
Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age – United States, 2007 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2008. – Vol. 57. – P. 5–8.
15. Colli E, Tong D, Penhallegon R, Parazzini F
Reasons for contraceptive discontinuation in women 20–39 years old in New Zealand // Contraception. – 1999. – Vol. 59. – P. 227–231.
16. Chmura A, Szacilowski K, Stasicka Z
Nitric oxide, 2006.
17. Ray JG, Laskin CA
Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review // Placenta. – 1999. – Sep. Vol. 20; №7. – P. 519–529.
18. Жученко Л.А.
Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития. Первый российский опыт: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – С. 4.
Zhuchenko LA
Primary prevention of folate-dependent congenital malformations. The first Russian experience: Dissertation for the MD degree. – М., 2009. – P. 4.
19. Folic acid fortification prevents neural tube defects and may also reduce cancer risks. Margaretha Jägerstad Acta Pædiatrica, 2012 // Foundation Acta Pædiatrica. – 2012. – Vol. 101. – P. 1007–1012.
20. USPSTF
Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150; №9. – P. 626–631.
21. VA/DoD clinical practice guideline for management of pregnancy. – 2002 Oct (revised 2009).
22. EUROCAT
URL: www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIA.pdf.
23. EUROCAT
URL: www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIIB.pdf.
24. Lamers Y
Am J Clin Nutr. – 2006. – Vol. 84; №1. – P. 156–161.
25. Bort StS et al.
Contraception. – 2012. – Vol. 85. – P. 42–50.
26. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM295228.pdf>.
27. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J
Rate of pregnancy following use of drospirenone- and other progestin-containing oral contraceptive // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114; №3. – P. 616–622.
28. Diefenbach K, Trummer D, Ebert F, Lissy M, Rohde B, Blode H
Changes in folate levels following cessation of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg coadministration // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2010. – Vol. 15; Suppl. 1. – P. 111–112.
29. Жученко Л.А.
Профилактика врождённых пороков развития у плода и новорождённого посредством применения фолиевой кислоты в периконцепционном периоде: обоснование, методика, перспективы // Альманах клинической медицины. – 2002. – №5. – С. 185–191.
Zhuchenko LA
Prevention of congenital malformations in fetus and newborn through the use of folic acid in pregravidarum period: rationale, methods, perspectives // Almanac of clinical medicine. – 2002. – № 5. – P. 185–191.
30. Цуркан С.В.
Догестационная подготовка супружеской пары как общепопуляционная программа первичной профилактики пренатальной патологии в Самарской области // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – №5. – С. 9–14.
Tsurcan SV
Pregastational preparation of the couple as a population-wide programs for primary prevention of prenatal pathology in the Samara Region // Russian Journal of the obstetrician-gynecologist. – 2009. – № 5. – P. 9–14.
31. Цуркан С.В.
Стратегии популяционной профилактики врожденной патологии // Казанский мед. журнал. – 2011. – Т. 92; №3. – С. 449–450.
Tsurcan SV
Strategy of the population prophylaxis of congenital pathology // Kazan Med. Journal. – 2011. – Т. 92; № 3. – P. 449–450.
32. Food&Drug Administration
Summary minutes: Advisory Committee for Reproductive Health Drugs meeting. – December 15, 2003.
33. Dinger J, Minh TD, Buttman N et al.
Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen // Obstet. Gynecol. – 2011. – № 117. – P. 33–40.
34. Stephan Bart Sr, Joachim Marr, Konstanze Diefenbach, Dietmar Trummer, Carole Sampson-Landers
Contraception. – 85 (2012). – 42–50.

35. Stenglin A van et al.
Eur J Contracept reprod Health Care. – 2010. – Vol. 15; Suppl. 1. – P. 37–38.
36. Stenglin A van et al.
Eur J Contracept reprod Health Care. – 2010. – Vol. 15; Suppl. 1. – P. 112–113.
37. Greiner T
Vitamins and minerals for women: recent programs and intervention trials // Nutrition Research and Practice. – 2011. – Vol. 5; №1. – P. 3–10.
38. Стриженок Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С.
Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармако-эпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9; №2. – С. 162–175.
Strizhenok EA, Gudkov IV, Stratchounski LS
Drugs use in pregnancy: results of a multicenter pharm-epidemiological studies // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2007. – Т. 9; № 2. – P. 162–175.
39. Anttila L, Kunz M, Marr J
Bleeding pattern with drospirenone 3 mg+ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg+ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive // Contraception. – 2009. – Vol. 80. – P. 445–451.
40. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP
Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Oct 6; (10): CD007950.
41. Abrahams BS, Geschwind DH
Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology // Nat. Rev. Genet. – 2008. – Vol. 9; №5. – P. 341–355.
42. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM
The teratology of autism // Int. J Dev Neurosci. – 2005. – Vol. 23; №2–3. – P. 189–199.
43. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tassone F, Hertz-Picciotto I
Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) casecontrol study // Am J Clin. Nutr. – 2012. – Jul. Vol. 96; №1. – P. 80–89. – Epub 2012 May 30.
44. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J et al.
The epidemiology of autism spectrum disorders // Annu Rev Public Health. – 2007. – Vol. 28. – P. 235–258.
45. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Lubin F, Modan B, Holly EA, Filippini G, Cordier S, Peris-Bonet R, Choi W, Little J, Arslan A
Prenatal vitamin supplementation and pediatric brain tumors: huge international variation in use and possible reduction in risk // Childs Nerv. Syst. – 1998. – Oct. Vol. 14; №10. – P. 551–557.
46. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Lubin F, Holly EA, Filippini G, Cordier S, PerisBonet R, Choi W, Little J, Arslan A
Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors // Int J Cancer Suppl. – 1998. – Vol. 11. – P. 17–22.
47. Wien TN, Pike E, Wisloff T, Staff A, Smeland S, Klemp M
Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. – 2012. – Vol. 2. – P. e000653.
48. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Eddleman K, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME
Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // PLoS Med. – 2009. – May 5. – Vol. 6; №5. – P. e1000061.
49. Bodnar LM, Himes KP, Venkataramanan R, Chen J-Y et al.
Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth // Am J Clin. Nutr. – 2010. – Oct. Vol. 92; №4. – P. 864–871.
50. Радзинский В.Е., Оразмурадова А.А.
Ранние сроки беременности // StatusPraesens. – 2009. – С. 363.
Radzinsky VE, Orazmuradova AA
Early pregnancy // StatusPraesens. – 2009. – P. 363.
51. Marr J, Sampson-Landers C, Diefenbach K, Trummer D, Bart S, Blode H
Folate and homocysteine levels after 24 weeks administration of YAZ + levomefolate calcium 0.451 mg // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2010. – Vol. 15; Suppl. 1. – P. 159.

**МЕТАФОЛІН У СКЛАДІ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ – ІНВЕСТИЦІЯ В РЕПРОДУКТИВНЕ БЛАГОПОЛУЧЧЯ
СВІТОВІ НОВИНИ: СУЧАСНА КОНТРАЦЕПЦІЯ – НОВА МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕДГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ**

Т.В. Галіна, кафедра акушерства та гінекології з курсом перинатології Російського університету дружби народів, м. Москва

Стаття являє собою огляд матеріалів із ключових досліджень, що свідчать про ефективність і безпеку застосування пероральних контрацептивів, що містять етинілестрадіол і дроспіренон у поєднанні з активними формами фолієвої кислоти, у жінок репродуктивного віку, особливо тих, які планують вагітність. Такі комбіновані препарати забезпечують підвищення вмісту фолатів в еритроцитах і плазмі крові, зниження рівня гомоцистеїну в плазмі крові, завдяки чому здатні значно скоротити ймовірність аномалій розвитку майбутнього плода. Доведено доцільність прийому цих комбінованих препаратів не тільки з метою контрацепції, а й передгравідарної підготовки – для нормалізації фолатного статусу жінки потрібно не менше 16 тиж. застосування екзогенних фолатів, оскільки ймовірність настання вагітності досить висока відразу після відміни комбінованих оральних контрацептивів.

Ключові слова: фолієва кислота, комбіновані оральні контрацептиви, вагітність, метафолін.

**METAFOLIN IN COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES – INVESTMENTS IN REPRODUCTIVE WELFARE
WORLD NEWS: MODERN CONTRACEPTION – NEW OPPORTUNITY OF PREGRAVIDARUM PREPARING**

T.V. Galina, Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

This article is a review of the material on the key studies that demonstrated in women of reproductive age, especially considering pregnancy the efficacy and safety of oral contraceptives containing ethinylestradiol and drospirenone combined with the active form of folic acid. Such combination provide increased folate levels in red blood cells and in plasma, reduced homocysteine levels in the blood plasma, thereby significantly reduce the probability of abnormal fetus development. The expediency of receiving data combined drugs proved not only for contraception, but also for pregravidarum preparing – to normalize the folate status of women requires minimum 16 weeks of exogenous folate intake, because the probability of pregnancy is very high right after the withdrawal combined oral contraceptives.

Keywords: folic acid, combined oral contraceptives, pregnancy, Metafolin.