ПРОБЛЕМИ ВІДКЛАДЕНОГО ДІТОНАРОДЖЕННЯ: ОСОБЛИВОСТІ ФЕРТИЛЬНОСТІ В ЖІНОК СТАРШОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



І.А. ЖАБЧЕНКО
д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-5622-5813

О.Р. СЮДМАК
молодший науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7310-6429

Контакти:
Жабченко Ірина Анатоліївна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення патології вагітності та пологів
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (067) 50 43 518
e-mail: izhab@ukr.net

http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.49.43-49

ВСТУП

Найсприятливішим для народження дітей є вік жінок від 18 до 35 років, хоча загальновизнаний репродуктивний вік – це період 15–49 років. Періодом «фізіологічної незрілості» вважається вік молодше 18 років, коли лише формується спосіб життя, стиль поведінки, що надалі визначатиме фізичне та психічне здоров'я. Іншим, не завжди сприятливим для народження дітей, є вік понад 35 років та особливо після 40 років. Цей період уже може характеризуватися певним згасанням гормональної активності, накопиченням вантажу соматичної патології і репродуктивних негараздів.

На сьогоднішній день у віковій структурі вагітних відбувся значний зсув у бік збільшення частки саме жінок старшого репродуктивного віку (понад 35 років) порівняно з юними вагітними на фоні зменшення загального числа пологів. Якщо останній факт можна розцінювати як беззаперечно позитивний, то збільшення кількості вагітних старшого віку можна розглядати в декількох аспектах.

Позитивним аспектом можна вважати більшу психологічну налаштованість на материнство, свідомий підхід до планування та виношування вагітності, сприятливіший соціально-економічний статус жінки. Свідоме відкладання народження дитини є загальносвітовою тенденцією, що пояснюється більшою зайнятістю жінки в суспільному житті, її бажанням відбутися як особистість, стати фахівцем у своїй справі, прагненням створити певну матеріальну базу для подальшого добробуту родини тощо.

Сьогодні тенденція до пізнішого народження дитини спостерігається все частіше в розвинених країнах. Природні процеси старіння ендокринної системи та органів, які беруть участь у заплідненні та виношуванні вагітності, мають першочергове значення. Водночас завдяки успіхам сучасних технологій у жінок старшого репродуктивного віку з'являється можливість втілити мрію щодо материнства за допомогою екстракорпорального запліднення. На заваді цьому може стати наявність соматичної і гінекологічної патології, яка на фоні вагітності, що настала шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), обумовлює ризик розвитку ускладнень її перебігу, а також пологів і післяпологового періоду. І, незважаючи на цілеспрямоване вивчення, проблема забезпечення неускладненого перебігу вагітності після 35 років є ще далекою від розуміння та розв'язання.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Про що говорять цифри

Якщо звернутися до світової статистики з цього питання, то в США в період 1978–1998 рр. народжуваність у віковій групі 35–39 років майже подвоїлася, а між 1981 та 1997 роками зросла на 92% серед жінок, старших від 40 років [13]. За даними Організації економічного розвитку і співробітництва, 2015 року пересічний вік жінок, які народжують уперше, становив 29 років [13]. У країнах Європи раніше за цей вік народжують у Болгарії, Румунії, Латвії, Естонії, Польщі, РФ (25–28,5 років), пізніше – в Італії, Іспанії, Швейцарії, Люксембургу, Греції (30–31 рік) [13, 36].

Фактична частка матерів, які народжують у віці від 40 років, в Україні становить 1,6% порівняно із 7,3% в Італії та майже 5% в Іспанії, Ірландії, Греції [13]. Відчутно менше, ніж в інших європейських країнах, в Україні народжують і жінки віком 45–49 років – у середньому 2 жінки на 10 тисяч, тоді як у Греції цей показник становить 15, в Ірландії – 13, в Італії – 11 [36].

Останні 30 років продемонстрували тенденцію щодо відтермінування жінками дітонародження до віку 35 років та пізніше. Причиною цього можуть бути успіхи медицини щодо лікування неплідності, зокрема все частіше використання ДРТ; вищий рівень зайнятості та освіти жінок; більша кількість жінок, які працюють на керівних посадах; пізніше досягнення фінансової незалежності, строкові трудові контракти, низький статок молодих сімей на душу населення; обмежене число неповних робочих місць та відсутність гнучкого робочого графіку, що ускладнює суміщання роботи і сімейного життя. Ці соціальні тенденції в поєднанні з більшим діапазоном лікування безпліддя приводять до постійного зростання кількості жінок, які вагітніють після досягнення 35 років [36].

Пізня вагітність: за та проти

Сьогодення надає нам багато прикладів пологів після 35 років, часто саме перших пологів, серед відомих медійних осіб, що, безумовно, надихає й інших жінок на відкладене дітонародження. Але таке рішення, якщо воно є свідомим, а не наслідком медичних або особистих негараздів, тягне за собою цілу низку несприятливих ситуацій, що можуть стати на заваді щасливому материнству.

Узагальнюючи певний світовий досвід з питань перебігу та наслідків пізньої вагітності, можна розділити отримані дані на дві великі групи: «за» та «проти».

Отже, перш за все, що ж говорить за відкладене дітонародження?

- Жінки віком 35+ ризикують втратити дитину під час вагітності лише на 2% частіше, ніж 25-річні майбутні мами [20];
- жінки 35+ відповідальніше підходять до народження дитини, ніж молоді батьки;
- «вікові» мами відповідальніше стежать за своїм здоров'ям та вагітністю;
- малюки з'являються на світ більш здоровими та врівноваженими, ніж у 20-річних жінок [12, 20];
- у жінок 35+ частіше народжуються близнюки (ймовірність народження близнюків природним шляхом найвища у віці 35–39 років, надалі вона зменшується);
- жінки, які народжують дітей після 35 років, можуть стати довгожительками: що довше зберігається репродуктивна функція, то повільніше старіють інші системи організму [12, 20];
- багато з жінок, які дожили до 95 років, народили останню дитину саме після 35 років. Зв'язок тут вбачають у підвищеній мотивації батьків старшого віку, яким треба виростити дітей і допомогти їм стати на ноги.

А що ж говорить проти народження дітей у старшому віці?

- Після 30 років у жінок спостерігається деяке зниження здатності до зачаття;
- жінки 35+ мають вищий ризик підвищення артеріального тиску (на 60%) та діабету (в 4 рази), вперше виявлених саме під час вагітності, порівняно з жінками у віці 20–30 років [12, 16];
- з віком матері зростає ризик народження дитини з певними хромосомними порушеннями. Найпоширенішим із них є синдром Дауна: у 25 років ризик народження дитини з цим синдромом становить 1 випадок на 1250 народжень; у 30 років – 1 на 1000; у 35 років – 1 на 400, у 40 років – 1 на 100, а у 45 років – 1 на 30 [16];
- частота викиднів серед жінок старшого віку є значно вищою, ніж серед молодших: для жінок із підтвердженою вагітністю ризик викидня становить 9% у віковій групі 20–24 роки і сягає 25% у 35–39-річних та понад 50% – у 42-річному віці. Зростання частоти виникнення хромосомних порушень сприяє підвищенню ризику викиднів, що пов'язані з віком матері [12, 16, 20];
- у жінок віком 35+ зростає частота позаматкової вагітності, передлежання плаценти, мертвонароджень та народження дітей з малою масою тіла і в стані асфіксії, розродження шляхом кесаревого розтину;
- у жінок 40+ після пологів може частіше статися «обвал» у стані здоров'я: швидкоплинний рак, декомпенсація захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету тощо [12, 20].

Фактори репродуктивних ризиків у жінок віком 35+

При відкладеному дітонародженні після 35 років свій негативний відбиток на стані здоров'я жінки залишають високий рівень стресових навантажень у сучасному світі (інтелектуальні та емоційні навантаження, економічна нестабільність, існування в умовах військового конфлікту); скорочення овариального резерву; наявність хронічного ендометриту та зниження/відсутність його рецептивності; відсутність чіткої двофазності менструального циклу (МЦ); наявність абортивного анамнезу, запальних захворювань органів малого таза (ОМТ), ендометріозу, соматичної патології (ожиріння, метаболічний синдром, діабет, гіпертензивні розлади тощо).

Зупиняючись на різновидах **психологічних стресорів**, що дестабілізують репродуктивну систему жінки, слід виділити наступні:

- психологічні: вони обумовлюють усі види дисфункціональних порушень репродуктивної системи (передменструальний синдром, гіпоталамічні форми аменореї) і порушення основних біоритмів (сон та безсоння, МЦ, ритм продукування гормонів), на цьому фоні формується інформаційна стадія розвитку репродуктивної дисфункції. При тривалій дії стресорів порушення переходить у метаболічну стадію (дистрофія та загибель частини клітин), тобто відбувається соматизація – психоемоційні проблеми формують захворювання фізичного тіла [23].
- фізичні: м'язові навантаження, хірургічні втручання (у т. ч. аборти, інвазивні методи обстеження), фізичні травми, темрява, різкі коливання температури довкілля.
- метаболічні та нейроендокринні (супроводжуються овариальною дисфункцією): гіпер- та гіпоглікемія, гіпер- та гіпотиреоз, гіпер- та гіпокортицизм, гіперандрогенізм [12, 23].

Окремим питанням постає стан **овариального резерву** (ОР) у жінок старшого репродуктивного віку. ОР – функціональний запас яєчників, що визначає їх здатність до генерації здорового фолікулу з повноцінною яйцеклітиною (як і можливість адекватної відповіді на гормональну стимуляцію в циклах ДРТ).

Фізіологічні фактори впливу на ОР: примордіальний пул (кількість примордіальних фолікулів в яєчниках дівчинки на момент встановлення менструальної функції) – близько 300 тис.; швидкість скорочення кількості примордіальних фолікулів у яєчниках – витрачання на овуляцію та атрезію – подвоюється при скороченні примордіального пулу до 25 тис. фолікулів (вік 37,5 років є критичним віком для репродукції) [12, 16].

Отже, вік пацієнтки визначає її ОР. Так, реалізація максимального числа яйцеклітин біологічно запрограмована на третє десятиріччя життя жінки [16, 20]. У 20–30 років зачаття зазвичай відбувається з мінімумом проблем, до 40 років фертильними залишається лише 50% жінок, а після 43 років здатність до самостійного зачаття різко знижена або відсутня [12, 20, 22].

Крім суто вікових впливів, існує ще низка патологічних станів та ситуацій, що можуть негативно вплинути на ОР. Одним із таких станів є синдром передчасного виснаження яєчників, який розвивається до 33–38 років та характеризується низькою концентрацією естрогенів і високим

вмістом гіпофізарних гонадотропінів (рівень фолікулостимулюючого гормону > 40 мОд/л), а також наявністю аменореї тривалістю понад 4 міс у віці до 40 років [20, 22].

Негативний вплив на ОР спричиняють і різного роду інтоксикації (інтенсивне паління, вживання токсичних речовин, професійні чинники). Не можна не враховувати і ятрогенні фактори (операції, хіміо- та променева терапія), хронічні запальні захворювання ОМТ (трубно-перитонеальний чинник безпліддя, порушення кровообігу в яєчниках, аутоімунні ушкодження тканин, порушення гормонорецепції в тканинах яєчників).

Останнім часом все більшого значення набувають субклінічні токсичні впливи (промислові токсичні естрогеноподібні речовини, що взаємодіють з рецепторами та порушують фолікулогенез). Так, наприклад, бісфенол А виділяється при найменшому нагріванні з пластикового посуду та провокує проліферативні процеси, включаючи рак яєчників; зокрема він заборонений в Японії і деяких штатах США [12, 20].

Хірургічні втручання на ОМТ також можуть негативно вплинути на ці органи, в тому числі й на функціональний стан яєчників та їх ОР (кістектомії, лікування при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) знижує фертильність; операції на маткових трубах, апендектомія може спричинити негативний вплив за рахунок порушення кровообігу в ОМТ та ймовірність розвитку злукових процесів).

Обговорюючи проблеми відкладеного дітонародження, не можна не приділити уваги й ролі ендометрія в реалізації репродуктивних планів жінок 35+. Слід нагадати, що рецептивність ендометрія (здатність сприйняття заплідненої яйцеклітини) є максимальною під час так званого «вікна імплантації» – на 6–8 день після овуляції. Але навіть за фізіологічних умов близько 40% бластоцист, що потрапили до матки, не знаходять необхідних умов та гинуть [12, 16]. Тут ключовою умовою зрілості ендометрія є чітка двофазність МЦ (здатність до регулярного оновлення слизової оболонки матки). Якщо розвивається недостатність лютеїнової фази (НЛФ), за недостатності прогестерону ендометрій, що виріс та адекватно розрісся в І фазу МЦ, не може піддатися секреторним змінам, необхідним для імплантації [12, 23].

Механічні травми слизової оболонки матки (аборти, вишкрібання, діагностичні дії) запускають патогенез хронічного ендометриту (рідко асептичного, частіше асоційованого з полімікробною інфекцією). У базальному та функціональному шарах ендометрія формуються інфільтрати (скупчення лейкоцитів та лімфоцитів) навкруги залоз та судин. У стромі прогресують фіброзні зміни, в стінках спіральних артерій склеротичні клітини задіяних тканин втрачають прогестеронові рецептори (не реагують на прогестерон навіть за його достатньої кількості), порушуються тонкі міжклітинні контакти та механізм формування піноподій (специфічних органел-виростів на поверхні епітелію у вигляді «ніжок», які необхідні для успішної імплантації бластоцисти); при цьому можуть формуватися синехії (синдром Ашермана). За тривалого перебігу хронічного ендометриту пошкоджена слизова оболонка матки втрачає рецептивну здатність, стає витонченою, не відповідає на гормональні стимули, що призводить до безпліддя або значного відсотка ранніх репродуктивних втрат [12, 13].

Серед інших гормонозалежних станів матки **причинами інфертильності** можуть бути гіперплазія та поліпоз ендометрія, лейоміома матки, внутрішній ендометріоз. Всі ці стани єднає те, що вони пов'язані з порушеною гормонорецепцією на рівні органів-мішеней.

Отже, зважаючи на велике розмаїття причин порушень фертильності серед жінок віком 35+, первинною профілактикою порушень репродукції є попередження аборту як метод збереження здатності до дітонародження.

Відомо, що аборт в анамнезі збільшує вірогідність безпліддя в 1,6 разу; серед безплідних пар у 53,4% спостережень причиною було саме жіноче безпліддя – 50% цих жінок мали аборти в анамнезі [10]. Отже, **найефективніший метод профілактики абортів та їх наслідків** – широке інформування жіночого населення щодо шкідливості переривання вагітності і можливостей сучасних методів контрацепції (слід інформувати жінок, що, окрім комбінованих оральних контрацептивів, інші методи не зупиняють витрачання ОР). За неможливості уникнення аборту має проводитися адекватна постабортна реабілітація, метою якої є стабілізація гормонального шторму шляхом призначення правильно підібраної гормональної контрацепції. Не менш важливою є й мотивація жінок віком 35+ до найскорішого планування бажаної вагітності та проведення прегравідарної підготовки за сучасними принципами [12, 23].

Підготовка жінок пізнього репродуктивного віку до вагітності

Прегравідарна (преконцепційна) підготовка (ПП) – це комплекс діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих на оцінку стану здоров'я та підготовку подружньої пари до зачаття, виношування вагітності та народження здорової дитини. Метою ПП є забезпечення оптимального рівня фізичної та психологічної готовності пари до настання вагітності на підставі оцінки чинників ризику (медичних, соціально-економічних, культурних тощо); навчання та інформування жінок із груп ризику; проведення заходів щодо зменшення або знешкодження дії негативних чинників.

Серед особливостей ПП у жінок старшого репродуктивного віку слід виділити основні напрямки:

- визначення стану соматичного і репродуктивного здоров'я та проведення лікування сумісно з профільними фахівцями (сімейний лікар, ендокринолог, кардіолог, невролог тощо);
- визначення стану репродуктивного здоров'я і проведення відповідної корекції (лікування запальних захворювань ОМТ, гормональна контрацепція з лікувальним ефектом, зниження маси тіла та корекція інсуліночутливості при СПКЯ, визначення стану ОР та ендометрія).

І вже на підставі результатів обстеження і корекції виявлених порушень слід вирішувати питання щодо перспектив настання спонтанної вагітності або звернення до клінік ДРТ.

Отже, **ПП у жінок віком 35+ має включати**:

- нормалізацію МЦ із забезпеченням його двофазності (комбіновані оральні контрацептиви, стандартизовані екстракти прутняка звичайного);

- лікування НЛФ (мікронізований прогестерон у вагінальній/сублінгвальній формі у II фазу МЦ впродовж 3–6 міс);
- проведення реабілітаційних заходів при хронічному ендометриті – визначення та елімінація збудника, відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрія, при аутоімунному хронічному ендометриті – зниження активності запалення (нестероїдні протизапальні засоби), відновлення рецептивності та імунної відповіді ендометрія (естрогени/гестагени), покращення кровообігу в ОМТ (фізіо- та бальнеотерапія);
- сприяння настанню своєчасної овуляції (L-карнітин, міоінозитол, препарати магнію);
- відновлення адекватного фолатного (фолієва кислота (ФК) або 5-метилтетрагідрофолат в залежності від наявності/відсутності поліморфізму генів фолатного циклу) і мікроелементного статусу (залізо, йод, вітаміни групи В – синергісти ФК, вітамін D);
- психологічна підтримка подружньої пари [14].

Роль мікронізованого прогестерону у підготовці, настанні та перебігу вагітності в жінок старшого віку

Корекцію НЛФ у жінок віком 35+ проводять шляхом рутинного призначення препаратів прогестерону в II фазу кожного МЦ до зачаття та впродовж гестації задля покращення репродуктивних результатів. Мікронізований прогестерон у вагінальній/сублінгвальній формі не пригнічує овуляції та не перешкоджає настанню вагітності, тому він абсолютно показаний для застосування в даного контингенту жінок. Мікронізований прогестерон під час прегравідарної підготовки жінок 35+ призначають сублінгвально/інтравагінально по 200–300 мг/доба з 13 до 26 дня МЦ. При настанні вагітності препарат продовжують призначати інтравагінально в дозі 200–400 мг/доба до 34 тижня (після 22 тижня – за високого ризику передчасних пологів) [1].

Оскільки досить багато жінок віком 35+ мають зайву вагу/ожиріння, а також проблеми з органами травлення, зокрема з боку печінки, дуже важливою є доведена метаболічна інертність та нешкідливість для печінкового обміну призначення саме препарату мікронізованого прогестерону у вагінальній/сублінгвальній формі [1, 13].

Окрім зазначених переваг мікронізованого прогестерону у вагінальній/сублінгвальній формі, в контексті настання вагітності дуже важливим є ще один аспект – вагінальна форма препарату розроблена з урахуванням нормального pH піхви (містить підкислювальний компонент) і підтримує pH у нормі для адекватного розвитку лактофлори. Саме кисле середовище піхви (pH 3,5–4,5) виконує роль «еволюційного фільтра», тобто подолати кислотний бар'єр може тільки найбільш рухливий і здоровий сперматозоїд. Якщо ж відбувається олужнення pH піхви, ця функція втрачається, і яйцеклітину може запліднити й неповноцінний сперматозоїд, що неодмінно призведе до небажаних репродуктивних втрат.

L-карнітин як біологічний і енергетичний регулятор репродуктивних процесів

Останніми роками з'явилися нові дані щодо впливу на процеси овуляції, запліднення, розвитку плода, плаценти і новонародженого такого біологічного регулятора, як L-карнітин. Саме L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондріями аденозинтрифосфату), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин) [24]. Зі збільшенням терміну гестації в плаценті зростає кількість мітохондрій, що призводить до збільшення вкладу електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти в процеси генерації активних форм кисню.

Однією з проблемних категорій жінок віком 35+ з репродуктивними проблемами є жінки з СПКЯ, в яких спостерігається комплексне порушення стану здоров'я: як правило, це поєднання ожиріння, порушень інсуліночутливості, гіпертензивних розладів, порушень МЦ та порушень/відсутності овуляції [24].

При включенні L-карнітину до терапії жінок з СПКЯ, резистентних до кломіфену, підвищується якість овуляції і збільшується частота настання вагітності. Так, за даними Ismail et al. (2014), включення L-карнітину по 3 г на добу до терапії пацієнток з СПКЯ, резистентних до кломіфену, збільшило кількість овуляцій в 4 рази (64% проти 17%) і частоту вагітностей у 9 разів (52% проти 6%) у порівнянні з пацієнтками контрольної групи; водночас збільшилася товщина ендометрія (10,1 ± 0,1 мм проти 6,8 ± 0,4 мм, $p < 0,0001$); відзначено достовірно більшу ($p < 0,001$) концентрацію прогестерону в сироватці крові в лютеїнову фазу МЦ; покращився ліпідний профіль – відбулось достовірне зниження вмісту загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів низької щільності при достовірному підвищенні концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності; також зафіксовано зниження інсулінорезистентності (IP) та рівня глікованого гемоглобіну [24].

Слід зауважити і на роль L-карнітину при заплідненні: проникнувши під час запліднення зі сперматозоїда до яйцеклітини, L-карнітин активує в ній генетичні механізми синтезу власного карнітину, в міру накопичення якого починають працювати ферментні системи життєзабезпечення зародка, запускаючи процес його росту [24]. Під час розвитку плода новоутворені клітини, в тому числі і нервові, мають можливість синтезувати свій L-карнітин, який вони виробляють (під генетичним контролем) протягом усього свого життя в кількостях, необхідних для виконання своїх функцій і підтримки метаболічних процесів на даному рівні розвитку та збереження тканини.

Таким чином, зважаючи на численні порушення стану загального та репродуктивного здоров'я у жінок віком 35+, додавання L-карнітину до комплексу ПП та впродовж перебігу вагітності є обґрунтованим і доцільним.

Роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем

Як відомо, частота вроджених вад розвитку плода зростає пропорційно віку вагітної жінки, і одним із провокуючих вади факторів є наявність фолієвого дефіциту. Під час вагітності ФК захищає материнський організм від впливу тератогенних чинників. Недостатнє її надходження супроводжується зниженням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, збільшенням кількості незрілих клітин крові, розвитком анемії. Також відомо, що дефіцит ФК призводить до розвитку вроджених вад серця та магістральних судин,

дефектів нервової трубки, гіпотрофії плода, синдрому Дауна. Збільшити споживання ФК рекомендується ще на етапі ПП і в I триместрі вагітності [2–6, 8, 14, 15, 18].

Окрім цього, нестача ФК у прегравідарний період та впродовж вагітності спричиняє й інші негативні впливи як на стан плода, так і на здоров'я самої жінки [2, 5, 13, 16]. Вибираючи препарати ФК, слід враховувати їх дозу та можливий поліморфізм генів фолатного циклу, що унеможливлює нормальне засвоєння діючої речовини. Так, відомо, що саме цей вид генного поліморфізму у 4 рази частіше зустрічається в жінок з СПКЯ [21]. Саме тому перевагу слід надавати препаратам, що містять вже завершений продукт метаболізму ФК (5-метилтетрагідрофолат, левомефолієва кислота), який буде на 100% засвоєний організмом, незважаючи на наявність/відсутність ферменту метилентетрагідрофолатредуктази, необхідного для перетворення неактивної форми ФК на активну [6, 14, 15, 35].

Роль інозитолів у вирішенні проблем репродукції жінок віком 35+

Ще одним сучасним напрямком корекції репродуктивної функції в жінок віком 35+, які мають зайву вагу в поєднанні з СПКЯ та неплідністю, є використання таких вітаміноподібних речовин, як інозитоли. Цікаво, що в жінок із СПКЯ ІР розвивається незалежно від індексу маси тіла. Систематичний аналіз ефектів міо-інозитолу в пацієнток із СПКЯ показав, що його пероральний прийом в дозуванні 4 г/доба сприяє зниженню індексу ІР, нормалізації ліпідного профілю, артеріального тиску і зниженню надлишкової секреції андрогенів [28]. Дія міо-інозитолу при СПКЯ може бути пов'язана з підвищенням чутливості до інсуліну і подальшим збільшенням поглинання внутрішньоклітинної глюкози [9].

Відновлення реакції яєчників на ендогенні гонадотропіни зменшує гіперандрогенію, поновлює менструальну циклічність та овуляцію, збільшуючи ймовірність спонтанної вагітності. Дослідження останніх років показали, що саме міо-інозитол у терапевтичному дозуванні 4 г/доба здатен відновлювати спонтанну активність яєчників, а, відповідно, і фертильність у більшості пацієнток із СПКЯ [28, 40]. Окрім сприятливого впливу міо-інозитолу на ІР та інші метаболічні аспекти, покращується дозрівання ооцитів, фолікулярне середовище та результати ДРТ у жінок із СПКЯ [26–28]. Було встановлено, що підвищення концентрації міо-інозитолу в фолікулярній рідині в передовуляторному і овуляторному періоді необхідне для процесу повноцінного дозрівання фолікулів і є маркером хорошої якості ооцитів [11, 12]. Також виявилося, що інозитолозалежні сигнали мають важливе значення на заключних стадіях дозрівання яйцеклітини в рамках підготовки до успішної активації клітини в момент запліднення [27, 31, 34, 37–39].

Таким чином, у дослідженнях було підтверджено, що в більшості безплідних пацієнток із СПКЯ прийом міо-інозитолу відновлює спонтанну овуляцію, регулярність МЦ і збільшує секрецію прогестерону. Вплив міо-інозитолу на ІР, надлишкову масу тіла, гіперандрогенію, гірсутизм, акне, оліго- й аменорею, підвищений рівень лютеїнізуючого гормону, а також антиоксидантна дія дозволили включити його до комплексних програм підготовки до екстракорпорального запліднення в країнах Європи, США, Японії, Південної Кореї тощо [4, 7, 25, 30–33, 39]. Відтак, можна зробити висновок, що міо-інозитол підвищує якість ОР, одночасно покращуючи ендокринні та метаболічні показники, що є вкрай важливим для жінок віком 35+, які вперше готуються до материнства.

У клінічній практиці добре зарекомендував себе препарат Міофолік (Amaxa Pharma, Велика Британія), до складу якого входять міо-інозитол (2000 мг), активний фолат IV генерації – 5-метилтетрагідрофолат (200 мг) та вітамін B_{12} (2,5 мкг). При рекомендованому прийомі 2 саше/доба пацієнтки отримують терапевтично ефективну дозу міо-інозитолу 4 г та 400 мкг активного фолату зі 100% біодоступністю. Перевагою даного препарату є те, що жінки з репродуктивними проблемами на фоні СПКЯ можуть його використовувати, починаючи з етапу прегравідарної підготовки впродовж 3–6 місяців у комплексі з іншими заходами, і продовжити прийом препарату на період усієї вагітності. Це є превентивним методом щодо розвитку гіпертензивних розладів і гестаційного діабету в даного контингенту жінок, достовірно позитивно впливає на відновлення МЦ та зниження ваги в прегравідарний період і, відповідно, збільшує репродуктивні шанси, а також дозволяє знизити ризик фетальної макросомії плода в першовагітних, які належать до групи ризику розвитку цукрового діабету [26]. Водночас застосування препарату Міофолік знижує ризик синдрому гіперстимуляції яєчників у пацієнток із СПКЯ при ДРТ [7, 8, 17, 19].

Гіперпролактинемія як проблема відкладеного дітонародження

Ще однією проблемою, яка може стати на заваді настанню вагітності в жінок старшого репродуктивного віку, є гіперпролактинемія. В залежності від її форми, віку жінки при первинних її проявах, а також від супутньої патології клінічними проявами цього стану можуть бути порушення статевого дозрівання і МЦ (олігоменорея/аменорея, аномальні маткові кровотечі, НЛФ), передменструальний синдром, галакторея, зниження статевого потягу, диспареунія, розвиток фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз, а як наслідок – порушення якості життя, неплідність, онкопатологія. Все це може супроводжуватися психоемоційними (депресія, порушення сну та пам'яті, емоційна лабільність, тривога, дратівливість тощо) [41] і метаболічними розладами (дисліпідемія, ожиріння, ІР, остеопороз).

Тому в комплексі підготовки до вагітності після встановлення діагнозу гіперпролактинемії та виключення її органічної причини (мікроаденома гіпофіза, що потребує хірургічного втручання) до комплексу заходів слід включати медикаментозні препарати згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016 р.): бромкриптин, каберголін, стандартизовані екстракти плодів *Vitex agnus-castus* [11]. Серед представників останньої групи препаратів представляє інтерес препарат Префемін (Ze 440) (Amaxa Pharma, Велика Британія), який чинить сильний агоністичний вплив на рецептори допаміну D_2 і таким чином знижує секрецію пролактину, здійснюючи водночас агоністичний вплив на μ-опіатні рецептори [11].

Відомо, що плоди прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus*) застосовуються як лікарський засіб з давніх часів при лікуванні різноманітних порушень жіночої гормональної системи. Ефективність рослинних лікарських засобів безпосередньо залежить від якості рослинної сировини, способу екстрагування та технології виробництва.

Масштабні клінічні та обсерваційні дослідження (2000–2015 рр.) довели безумовну ефективність Префеміну (Ze 440) в дозі 20 мг/доба щодо зменшення симптомів передменструального синдрому [41], зниження менструальної крововтрати завдяки дофамінергічному ефекту та додатковій дії через опіоїдні рецептори [29, 38]. У контексті покращення фертильності жінок віком 35+, за даними Eltbogen et al. (2015), дуже важливим є факт настання вагітності на фоні прийому препарату в 23% жінок, які ставили це собі за мету; при цьому загальна ефективність корекції порушень МЦ (ремісія або суттєве полегшення) склала 79–85% [29].

ВИСНОВКИ

Таким чином, підсумовуючи все викладене, можна зробити висновок, що в сучасній акушерській практиці на заваді неускладненому перебігу вагітності можуть стати:

- старший вік жінок 35+, тенденція до збільшення кількості вагітностей серед яких невпинно зростає; контингент таких жінок має перебувати під посиленим антенатальним контролем у зв'язку зі збільшенням кількості акушерських та перинатальних ускладнень;
- порушення нутритивного статусу (ожиріння, голодування, анемія, полідефіцит основних вітамінів та мікро/макроелементів – кальцію, магнію, йоду, фолатів, вітаміну D, L-карнітину тощо);
- перебування жінок в умовах довготривалого хронічного стресу (соціально-економічні негаразди, військові конфлікти, статус переміщеної особи);
- поєднання всіх чинників у різних їх комбінаціях;
- обов'язковою є ПП з індивідуалізованим міждисциплінарним підходом з урахуванням проблем, пов'язаних із відкладеним дітонародженням (СПКЯ, зниження ОР, ожиріння, порушення МЦ тощо);
- проведення адекватної ПП з медикаментозною, нутритивною і психологічною підтримкою впродовж вагітності у відповідності до індивідуальних проблем жінки – гарантія мінімізації акушерських ризиків та забезпечення сприятливого результату вагітності.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Булавенко, О.В.
Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом / О.В. Булавенко, Н.П. Дзись, О.В. Фурман // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 121–127.
Bulavenko, O.V., Dzis, N.P., Furman, O.V.
"Treatment of endometrial hyperplastic processes in women of late reproductive age with overweight." Reproductive health. Eastern Europe 3.39 (2015): 121–7.
2. Булавенко, О.В.
Сучасний погляд акушера-гінеколога на полівітамінні комплекси для вагітних / О.В. Булавенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 3 (47). – С. 64–66.
Bulavenko, O.V.
"Modern look of the obstetrician-gynecologist at the multivariate complex for children." Reproductive Endocrinology 3.47 (2019): 64–6.
3. Громова, О.А.
Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили, Е.Ю. Лисицына // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 6. – С. 34–40.
Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Tetruashvili, N.K., Lisitsyna, E.Y.
"A systematic analysis of the relationship between vitamin deficiency and congenital malformations." Consilium Medicum Vol. 6 (2012): 34–40.
4. Громова, О.А.
Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5 (51).
Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Limanova, O.A.
"Prospects for the use of myo-inositol in women with polycystic ovary and insulin resistance in programs of pregravid preparation for in vitro fertilization." Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology 5.51 (2013).
5. Данкович, Н.О.
Терапевтичні можливості підготовки жінок із безпліддям до ЕКЗ / Н.О. Данкович, О.М. Бабенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – №2 (34).
Dankovich, N.O., Babenko, O.M.
"Therapeutic Possibilities of Preparing Women with Infertility for IVF." Reproductive Endocrinology 2.34 (2017).
6. Жабченко, І.А.
Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем / І.А. Жабченко // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 2 (46). – С. 57–61.
Zhabchenko, I.A.
"Contemporary view on the role of folates in the prevention of perinatal problems." Reproductive endocrinology 2.46 (2019): 57–61.
7. Калугина, Л.В.
Мио-инозитол: Терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников / Л.В. Калугина, Т.И. Юско // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – № 4 (42). – С. 40–45.
Kalugina, L.V., Yusko, T.I.
"Myo-inositol: Therapeutic possibilities and pregravid preparation for polycystic ovary syndrome." Reproductive endocrinology 4.42 (2018): 40–5.
8. Сіліна, Н.К.
Дефіцитні стани в жінок під час прегравідарної підготовки до вагітності і їх корекція. Огляд міжнародних досліджень / Н.К. Сіліна, Г.М. Коваль, Т.Н. Сіліна та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Випуск 19. Акушерство.
Silina, N.K., Koval, G.M., Silina, T.N., et al.
"Deficiency states in women during pregravid preparation for pregnancy and their correction. Review of International Studies." A word about health 19 (2019). Obstetrics. Available from: [https://ozdorovvvvie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk].
9. Кроче, М.Л.
Потенциальная роль и терапевтический интерес мио-инозитола при метаболических заболеваниях / М.Л. Кроче, С.О. Сулаж // Biochimie. – 2013. – Т. 95, № 10. – С. 1811.
Croce, M.L., Sulage, S.O.
"The potential role and therapeutic interest of myo-inositol in metabolic diseases." Biochimie 95.10 (2013): 1811.
10. Машина, М.А.
Оптимизация специализированной медицинской помощи бесплодной паре : дисс. . . . канд. мед. наук. – М., 2015. – 172 с.
Mashina, M.A.
Optimization of specialized care for a barren couple. Thesis for PhD degree. Moscow (2015): 172 p.
11. Камінський, В.В.
Національний Консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією / В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 4 (30). – С. 19–31.
Kaminskyi, V.V., Tatarchuk, T.F., et al.
"National Consensus on the management of patients with hyperandrogenism." Reproductive endocrinology 4.30 (2016): 19–31.
12. В.Е. Радзинский, ред.
Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Инф. письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
Radzinsky, V.E., ed.
Ovarian reserve and fertility: difficulties of the 21st century. Information letter. Moscow. Editorial board of the StatusPraesens journal (2015): 24 p.
13. Подзолкова, Н.М.
Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста / Н.М. Подзолкова, С.В. Назарова, М.А. Чижова, И.А. Прилепина // Фарматека. – 2016. – № 3. – С. 62–67.
Podzolkova, N.M., Nazarova, S.V., Chizhova, M.A., Prilepina, I.A.
"Pregnancy, luing-ins and perinatal ends for the women of late reproductive age." Farmateka 3 (2016): 62–7.
14. Радзинский, В.Е.
Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В.Е. Радзинский и др. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с.
Radzinsky, V.E., et al.
Pregravid preparation: clinical protocol. Moscow. Editorial board of StatusPraesens journal (2016): 80 p.
15. Пустотина, О.А.
Роль фолатов в развитии осложнений беременности / О.А. Пустотина, А.Э. Ахмедова // Здоровье женщины. – 2017. – № 1 (117). – С. 56–61.
Pustotina, O.A., Akhmedova, A.E.
"The role of folates in the development of pregnancy complications." Women's Health 1.117 (2017): 56–61.
16. Радзинский, В.Е.
Техногенный отбор / В.Е. Радзинский, Т.С. Рябинкина, О.А. Раевская // StatusPraesens. – 2017. – № 5 (42), 11. – С. 103–110.
Radzinsky, V.E., Ryabinkina, T.S., Raevskaya, O.A.
"Technogenic selection." StatusPraesens 5.42.11 (2017): 103–10.
17. Бевілакуа, А.
Результати міжнародної консенсусної конференції із застосування міо-інозитолу та Д-хіро-інозитолу в акушерстві й гінекології й, зокрема, у ДРТ / А. Бевілакуа, Дж. Карломаньйо, С. Герлі та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Випуск 19. Акушерство.
Bevilakua, A., Carlomanjo, J., Gerley, S., et al.
"Results of an international consensus conference on the use of myo-inositol and D-chiro-inositol in obstetrics and gynecology and, in particular, in IVF." A word about health 19 (2019). Obstetrics. Available from: [https://ozdorovvvvie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk].
18. Всемирная организация здравоохранения.
Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. – Женева: ВОЗ, 2017.
World Health Organization.
WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva. WHO (2017).
19. Шестакова, И.Г.
СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень / И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
Shestakova, I.G., Ryabinkina, T.S.; ed. by V.E. Radzinsky.
PCOS: a new look at the problem. Variety of symptoms, differential diagnosis and treatment of PCOS. Newsletter. Moscow. Editorial board of the StatusPraesens journal (2015): 24 p.
20. Рябинкина, Т.С.
Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и неконтрацептивные аспекты. Информационный бюллетень / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
Ryabinkina, T.S., Simonovskaya, H.Y., Rudnev, O.D.; ed. by V.E. Radzinsky.
Older reproductive age: contraception and more. Rational contraception of older women: contraceptive and non-contraceptive aspects. Newsletter. Moscow. Editorial board of the StatusPraesens journal (2014): 16 p.

21. Татарчук, Т.Ф.
Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжий, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5 (13). – С.19–21.
Tatarchuk, T.F., Ganzhyi, I.Y., Pedachenko, N.Y., Kapshuk, I.M.
"Current possibilities of non-hormonal treatment of polycystic ovary syndrome in women with obesity." Reproductive endocrinology 5.13 (2013): 19–21.
22. Шатковська, А.С.
Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку / А.С. Шатковська, О.Г. Шиманська // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (37). – С. 35–40.
Shatkovska, A.S., Shimanska, O.G.
"Hormonal contraception in women of late reproductive age." Medical aspects of women's health 8.37 (2010): 35–40.
23. Хамошина, М.Б.
Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
Khamoshina, M.B., Lebedeva, M.G., Simonovskaya, H.Y.; ed. by V.E. Radzinsky.
Ecological and reproductive dissonance of the XXI century: to prevent negative consequences. Newsletter. Moscow. Editorial board of the StatusPraesens journal (2015): 24 p.
24. Ismail, A.M., Hamed, A.H., Saso, S., Thabet, H.H.
"Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 180 (2014): 148–52.
25. Fauser, B.C.J.M., et al.
"Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group." Fertil Steril 97.1 (2012): 28–38.e25.
26. D'Anna, R., Di Benedetto, V., Rizzo, P., et al.
"Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women." Gynecol Endocrinol 28.6 (2012): 440–2.
27. Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., et al.
"Contribution of myo-inositol to reproduction." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 147.2 (2009):120–3.
28. Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., et al.
"Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials." Gynecol Endocrinol 28.7 (2012): 509–15.
29. Eltbogen, R., et al.
"Vitex-agnus-castus-Extrakt (Ze 440) zur Symptom-behandlung bei Frauen mit menstruellen Zyklusstörungen." Journal fur Gynakologische Endokrinologie 25.2 (2015): 10–5.
30. Thomson, R.L., Buckley, J.D., Brinkworth, G.D.
"Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature." Obes Rev 12 (2011): 202–10.
31. Genazzani, A.D., Prati, A., Santagni, S., et al.
"Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients." Gynecol Endocrinol 28.12 (2012): 969–73.
32. Unfer, V., Carlomagno, G., Rizzo P., et al.
"Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial." Eur Rev Med harmacol Sci 15.4 (2011): 452–7.
33. Carlomagno, G., De Grazia, S., Unfer, V.
"Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use." Expert Opin Drug Deliv 9.3 (2012): 267–71.
34. Papaleo, T., Unfer, V., Baillargeon, J.R., et al.
"Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial." Fertil Steril 91 (2009): 1750–4.
35. Pietrzik, K., et al.
"Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate Compression of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics." Clin Pharmacokinetic 49 (2010): 8.
36. Jahre, A., Dietl, S., Cupisti, M., et al.
"Schwangerschaft und Geburt bei Frauen über 40." Zollner Geburtshilfe Frauenheilkd 75.08 (2015): 827–32.
37. Raffone, E., Rizzo, P., Benedetto, V.
"Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women." Gynecol Endocrinol 26.8 (2010): 275–80.
38. Webster, D.E., He, Y., Chen, S.N., et al.
"Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus." Biochem Pharmacol 81.1 (2011): 170–7.
39. Artini, P.G., Di Berardino, O.M., Papini F., et al.
"Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study." Gynecol Endocrinol 29.4 (2013): 375–9.
40. Ciotta, L., Stracquadanio, M., Pagano, I., et al.
"Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial." Eur Rev Med Pharmacol Sci 15.5 (2011): 509–14.
41. Schellenberg, R., Zimmermann, C., Drewe, J., et al.
"Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome: multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, prospective trial." Phytomedicine 19.14 (2012): 1325–31.

ПРОБЛЕМИ ВІДКЛАДЕНОГО ДІТОНАРОДЖЕННЯ: ОСОБЛИВОСТІ ФЕРТИЛЬНОСТІ В ЖІНОК СТАРШОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ
Огляд літератури

І.А. Жабченко, д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
О.Р. Сюдмак, мол. наук. співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

На сьогоднішній день у віковій структурі вагітних із розвинених країн відбувся значний зсув у бік збільшення частки жінок старшого репродуктивного віку (понад 35 років). Насамперед це зумовлено соціальними тенденціями та успіхами розвитку репродуктивної медицини, що має як позитивні, так і негативні наслідки.
Жінки 35+ мають підвищений ризик підвищення артеріального тиску і діабету, що вперше виявляються саме під час вагітності; з віком жінки зростає ризик народження дитини з хромосомними порушеннями (найчастішим є синдром Дауна); зростає частота викиднів, позаматкової вагітності, передлежання плаценти, мертвонароджень, народження дітей із малою масою тіла і в стані асфіксії, розродження шляхом кесаревого розтину.
У статті представлено сучасні дані щодо особливостей овариального резерву, менструальної функції та настання вагітності в жінок пізнього репродуктивного віку. Висвітлено основні фактори ризику, що можуть стати на заваді як настанню бажаної вагітності в даного контингенту жінок, так і нормальному перебігу вагітності, а також можуть викликати ранні репродуктивні втрати. Визначено роль нутритивних дефіцитів, психологічних та фізичних стресорних чинників, інфекційної складової, наявність абортивного анамнезу, оперативних втручань і хронічного ендометриту в причинах безпліддя жінок віком 35+.
Зважаючи на виявлені чинники ризику, визначено основні напрямки корекції причин безпліддя та принципи проведення прегравідарної підготовки в жінок із репродуктивними негараздами, які рекомендовано втілювати сумісно з профільними фахівцями (сімейний лікар, ендокринолог, кардіолог, невролог). Одним із основних заходів на прегравідарному етапі є корекція гормональних зв'язків в організмі жінки та стану ендометрія (нормалізація менструального циклу із забезпеченням його двофазності, корекція недостатності лютеїнової фази для забезпечення овуляції), лікування хронічного ендометриту, дотація фолатів з урахуванням генного поліморфізму, корекція гіперпролактинемії, інсулінорезистентності, зниження маси тіла, корекція гіпертензивних розладів, психологічна підтримка подружньої пари.

Ключові слова: відкладене дітонародження, пізній репродуктивний вік, безпліддя, гормональний дисбаланс, ожиріння, прегравідарна підготовка.

ПРОБЛЕМЫ ОТЛОЖЕННОГО ДЕТОРОЖДЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ
Обзор литературы

И.А. Жабченко, д. мед. н., профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
О.Р. Сюдмак, мл. науч. сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

На сегодняшний день в возрастной структуре беременных из развитых стран произошел значительный сдвиг в сторону увеличения доли женщин старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет). Прежде всего это обусловлено социальными тенденциями и успехами развития репродуктивной медицины, и имеет как положительные, так и отрицательные последствия.
Женщины 35+ имеют повышенный риск повышения артериального давления и диабета, впервые выявляемых именно во время беременности; с возрастом женщины повышается риск рождения ребенка с хромосомными нарушениями (чаще всего синдромом Дауна), возрастает частота выкидышей, внематочной беременности, предлежания плаценты, мертворождений, рождения детей с малой массой тела и в состоянии асфиксии, родоразрешения путем кесарева сечения.
В статье представлены современные данные об особенностях овариального резерва, менструальной функции и наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста. Освещены основные факторы риска, которые могут помешать как наступлению желанной беременности у данного контингента женщин, так и нормальному ее течению, а также могут вызвать ранние репродуктивные потери. Определена роль нутритивных дефицитов, психологических и физических стрессорных факторов, инфекционной составляющей, наличия абортивного анамнеза, оперативных вмешательств и хронического эндометрита в причинах бесплодия женщин в возрасте 35+.
С учетом выявленных факторов риска определены основные направления коррекции причин бесплодия и принципы проведения прегравидарной подготовки у женщин с репродуктивными проблемами, которые рекомендуется воплощать совместно с профильными специалистами (семейный врач, эндокринолог, кардиолог, невролог). Одним из основных мероприятий на прегравидарном этапе является коррекция гормональных связей в организме женщины и состояния эндометрия (нормализация менструального цикла с обеспечением его двуфазности, коррекция недостаточности лютеиновой фазы для обеспечения овуляции), лечение хронического эндометрита, дотация фолатов с учетом генного полиморфизма, коррекция гиперпролактинемии, инсулинорезистентности, снижение массы тела, коррекция гипертензивных расстройств, психологическая поддержка супружеской пары.

Ключевые слова: отложенное деторождение, поздний репродуктивный возраст, бесплодие, гормональный дисбаланс, ожирение, прегравидарная подготовка.

PROBLEMS OF DELAYED BIRTH: THE FEATURES OF FERTILITY IN OLDER REPRODUCTIVE AGE WOMEN AND THEIR CORRECTION METHODS
Literature review

I.A. Zhabchenko, MD, professor, chief of the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv
O.R. Siudmak, junior researcher of the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI " O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

To date, there has been a significant shift in the age structure of pregnant women in developed countries towards an increasing the proportion of older reproductive women (over 35 years). First of all, it is caused by social trends and successes in the development of reproductive medicine, which has both positive and negative consequences.
35+ women are at increased risk of blood pressure and diabetes, first discovered during pregnancy; the risk of having a baby with chromosomal abnormalities increases with age (the most common is Down syndrome); increases the frequency of miscarriages, ectopic pregnancy, placental presentation, stillbirths, births of children with low body weight and asphyxia, delivery by caesarean section.
The article presents up-to-date data on the features of the ovarian reserve, menstrual function and pregnancy onset in late reproductive women. The main risk factors that can prevent the onset of the desired pregnancy in this contingent of women and its normal course, and can cause early reproductive losses are described. The role of nutritional deficits, psychological and physical stressors, infectious component, abortive history, surgical interventions and chronic endometritis that are causes of infertility in women aged 35+ were determined.
Given the identified risk factors the main directions of infertility causes correction and principles of pregravid preparation in women with reproductive disorders, which are recommended to be implemented in conjunction with specialized specialists (family doctor, endocrinologist, cardiologist, and neurologist) are identified. Among the main measures at the pregravid stage is correction of hormonal relations in a woman's body and endometrium state (normalization of the menstrual cycle with provision of its two-phase, correction of luteal phase insufficiency for ovulation), treatment of chronic endometritis, folate supplementation with taking into account hypoproteremia, weight loss, correction of hypertensive disorders, psychological support for married couples.

Keywords: delayed childbearing, late reproductive age, infertility, hormonal imbalance, obesity, pregravid preparation.