

# Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції

**Найбільш сприятливий для народження дітей вік жінки – від 18 до 35 років, хоча загально визнаним репродуктивним віком є період 15-49 років. Періодом «фізіологічної незрілості» вважається вік молодше 18 років, коли лише формується спосіб життя, що надалі визначатиме фізичне та психічне здоров'я. Іншим, не завжди сприятливим для народження дітей, є вік старше 35, й особливо – після 40 років. Цей період уже характеризується згасанням гормональної активності, накопиченням вантажу соматичної патології та зниженням репродуктивних показників.**

На сьогодні у віковій структурі вагітних відбувся значний зсув у бік збільшення частки саме жінок старшого репродуктивного віку (>35 років) порівняно з юніми жінками на фоні зменшення загальної кількості пологів. Якщо останній факт можна розцінювати як беззаперечно позитивний, то збільшення кількості вікових вагітних має декілька аспектів.

Позитивним можна вважати більшу психологічну налаштованість на материнство, свідомий підхід до планування та виношування вагітності, більш сприятливий соціально-економічний статус жінки. Свідоме відкладання вагітності є загальносвітовою тенденцією, що пояснюється більшою зайнятістю жінки у суспільно-соціальному житті, прагненням створити певний матеріальний базис тощо.

В умовах сьогодення тенденція до більш пізнього народження дитини спостерігається дедалі частіше у розвинених країнах. Звичайно, природні процеси старіння ендокринної системи та органів, які беруть участь у заплідненні та виношуванні вагітності, мають першочергове значення. Але завдяки успіхам сучасних технологій у жінок старшого репродуктивного віку з'являється можливість втілити мрію материнства за допомогою екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). На заваді цьому може стати наявність соматичної та гінекологічної патології, яка на фоні вагітності, що настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), зумовлює ризик розвитку ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду. Отже, незважаючи на актуальність, проблема забезпечення неускладненого перебігу вагітності у віці старше 35 років все ще потребує вивчення.

За даними Організації економічного співробітництва й розвитку (2015), фактична частка матерів, які народжують у віці старше 40 років, в Україні становила 1,6% порівняно із 7,3% в Італії та майже 5% в Іспанії, Ірландії, Греції. Відчутно менше, ніж в інших європейських країнах, в Україні народжують і жінки віком 45-49 років – у середньому дві жінки на 10 тис., тоді як у Греції цей показник становить 15, в Ірландії – 13, в Італії – 11.

Останні 30 років продемонстрували тенденцію до відтермінування жінками дітонародження до віку ≥35 років. Це спричинено багатьма факторами: успіхи медицини у лікуванні неплідності, зокрема ширші можливості використання ДРТ, вищий рівень зайнятості та освіти жінок і більша кількість тих, які працюють на керівних посадах; більш пізні досягнення фінансової незалежності; обмежене число неповних робочих місць та відсутність гнучкого робочого

графіка, що ускладнюють поєднання роботи й материнства. Ці соціальні тенденції укупі з більшим діапазоном лікування безпліддя призвели до постійно зростаючої популяції жінок, які завагітніли після досягнення 35 років [34].

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

Отже, перш за все, що говорить «за» відкладене дітонародження:

- ризик втрати дитини під час вагітності у жінок віком ≥35 років усього на 2% більший, ніж у 25-річних жінок;
- жінки ≥35 років більш відповідально підходять до народження дитини, ніж молоді матері;
- «вікові мами» більш серйозно стежать за своїм здоров'ям та перебігом вагітності;
- малюки з'являються на світ більш здоровими та врівноваженими, ніж у 20-річних матерів;
- жінки ≥35 років більш схильні до народження близнюків (ймовірність народження близнюків природним шляхом є найвищою у віці 35-39 років, надалі вона зменшується);
- жінки, які народжують дітей після 35 років, можуть стати довгожителами: чим довше зберігається репродуктивна функція, тим повільніше старіють інші системи організму;
- багато з тих, хто дожив до 95 років, народили останню дитину саме після 35 років. Таку ситуацію пов'язують із тим, що у вікових матерів підвищена мотивація – виростити дітей та допомогти їм стати на ноги.

А що говорить «проти» народження дітей у більш пізньому віці?

- після 30 років у жінок спостерігається певне зниження здатності до зачаття;
- жінки ≥35 років мають більший ризик підвищення артеріального тиску (на 60%) та ЦД (у 4 рази), вперше виявлених саме під час вагітності, порівняно із жінками 20-30 років;
- із віком у жінки зростає ризик народження дитини з певними хромосомними порушеннями, найбільш поширеним із яких є синдром Дауна: у жінок вікової групи 25 років ризик народження дитини із синдромом Дауна становить 1 випадок на 1250 народжень, у 30 років – 1 на 1000, у 35 – 1 на 400, у 40 – 1 на 100, а у 45 років – 1 на 30;
- частота викиднів серед жінок старшого віку є значно вищою, ніж серед молодших вагітних: для жінок із підтвердженою вагітністю ризик викидня становить 9% у віковій групі 20-24 роки й сягає 25% у групі 35-39 років та понад 50% – у віці 42 роки. Зростання частоти виникнення хромосомних порушень сприяє підвищенню ризику викидня, що пов'язаний із віком матері;

• у жінок віком ≥35 років зростає частота позаматкової вагітності, передлежання плаценти, мертвородження та народження дітей із малою масою тіла і в стані асфіксії, а також розродження шляхом кесаревого розтину;

• у жінок >40 років після пологів може частіше відбутися «обвал» у стані здоров'я: швидкоплинний рак, декомпенсація захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету (ЦД) тощо [11, 18].

При відкладеному дітонародженні (у віці ≥35 років) негативний відбиток на стан здоров'я жінки накладають високий рівень стресових навантажень у сучасному світі (інтелектуальні та емоційні навантаження, економічна нестабільність, проживання в умовах воєнного конфлікту); скорочення оваріального резерву; наявність хронічного ендометриу та зниження/відсутність його рецептивності; відсутність чіткої двофазної менструального циклу (МЦ); наявність абортів анамнезу, запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), ендометріозу, соматичної патології (ожиріння, метаболічний синдром, ЦД, гіпертензивні розлади тощо).

Зупиняючись на різновидах стресорів, що дестабілізують репродуктивну систему жінки, слід виділити наступні.

**Психологічні:** зумовлюють усі види дисфункціональних порушень репродуктивної системи (передменструальний синдром (ПМС); гіпоталамічні форми аменореї) та порушення основних біоритмів (сну, МЦ, ритму продукування гормонів). На цьому фоні формується інформаційна стадія розвитку репродуктивної дисфункції, яка за тривалої дії стресорів переходить у метаболічну стадію (дистрофія та загибель частини клітин), тобто відбувається соматизація – захворювання фізичного тіла внаслідок психоемоційних проблем.

**Фізичні:** м'язові навантаження; хірургічні втручання (у т. ч. аборти, інвазивні методи обстеження); фізичні травми, різкі коливання температури довкілля.

**Метаболічні та нейроендокринні** (супроводжуються оваріальною дисфункцією): гіпер- та гіпоглікемія; гіпертагіпотиреоз; гіпер- та гіпокортицизм; гіперандрогенізм [11, 21].

**Окремим питанням у жінок старшого репродуктивного віку постає стан оваріального резерву (ОР).** Це функціональний запас яєчників, що визначає їхню здатність до генерації здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною (як і можливість адекватної відповіді на гормональну стимуляцію у циклах ДРТ). Фізіологічні фактори впливу на ОР: примордіальний пул (кількість примордіальних фолікулів у яєчниках дівчинки на момент встановлення менструальної функції) – близько 300 тис.; швидкість скорочення кількості примордіальних



І.А. Жабченко

фолікулів у яєчниках – витрачання на овуляцію та атрезію: подвоюється при скороченні примордіального пулу до 25 тис. фолікулів (вік 37,5 року є критичним для репродукції).

Отже, вік пацієнтки визначає її ОР. Так, реалізація максимальної кількості яйцеклітин біологічно запрограмована на 3-тє десятиріччя життя жінки. У 20-30 років зачаття відбувається з мінімумом проблем, до 40 років фертильними залишаються лише 50% жінок, а після 43 років здатність до самостійного зачаття різко знижується або відсутня [11, 18, 20].

Крім суто вікових чинників існує ще низка патологічних станів і ситуацій, які можуть негативно впливати на ОР. Одним із них є синдром передчасного виснаження яєчників, який розвивається до 33-38 років і характеризується низькою концентрацією естрогенів та високим вмістом гіпофізарних гонадотропінів (ФСГ >40 МО/л двічі), а також наявністю аменореї тривалістю >4 міс у віці <40 років.

Негативний вплив на ОР спричиняють і різного роду інтоксикації (інтенсивне куріння, вживання токсичних речовин, особливості професійної діяльності). Не можна не враховувати й ятрогенні чинники (операції, хімотерапія, променева терапія), хронічні ЗЗОМТ (трубно-перітонеальний чинник безпліддя, порушення кровообігу в яєчниках, автоімунні ураження тканин, порушення гормонорецепції у тканинах яєчників).

Останнім часом набувають дедалі більшого значення субклінічні токсичні впливи (промислові токсичні естрогені подібні речовини, що взаємодіють із рецепторами й порушують фолікулогенез: бісфенол А – виділяється при найменшому нагріванні з пластикового посуду й провокує проліферативні процеси, включаючи рак яєчників; заборонений у Японії, деяких штатах США тощо) [11, 18].

Хірургічні втручання на органах малого таза також можуть негативно позначитися на стані цих органів, у тому числі й на функціональності яєчників та їх ОР (кістектомії, лікування при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) знижують фертильність; операції на маткових трубах, апендектомія внаслідок порушення кровообігу

в органах малого таза й можливого розвитку спайкових процесів).

**Розглядаючи проблеми відкладеного дітонародження, не можна не звернути увагу на роль ендометрію в реалізації репродуктивних планів жінок віком  $\geq 35$  років.** Слід нагадати, що рецептивність ендометрію (здатність прийняти заплідненої яйцеклітини) є максимумом під час «вікна імплантації»: на 6-8-й день після овуляції. Але навіть за нормальних фізіологічних умов близько 40% бластоцист, що потрапили у матку, гинуть. Адже ключовою умовою зрілості ендометрію є чітка двофазність МЦ (здатність до регулярного оновлення слизової оболонки матки). Якщо розвивається недостатність лютеїнової фази (НЛФ), ендометрій, що адекватно розвинувся у I фазу МЦ, не може піддатися секреторним змінам, необхідним для імплантації, за недостатності прогестерону [11, 21].

Механічні травми слизової оболонки матки (аборти, вишкрібання, діагностичні операції) є пусковим фактором розвитку хронічного ендометриту (ХЕ) (рідко – асептичного, частіше – асоційованого з полімікробною інфекцією). У базальному та функціональному шарах ендометрію формуються інфільтрати (скупчення лейкоцитів та лімфоцитів) навколо залоз та судин. У стромі прогресують фіброзні зміни, у стінках спіральних артерій – склеротичні, клітини задіяних тканин втрачають прогестеронові рецептори (не реагують на прогестерон навіть за достатньої його кількості), порушуються тонкі міжклітинні контакти та механізм формування піноподій (специфічних органел-виростів на поверхні епітелію у вигляді «ніжок», що є необхідними для успішної імплантації бластоцисти); при цьому можуть формуватися синехії (синдром Ашермана). За тривалого перебігу ХЕ ушкоджена слизова оболонка матки втрачає рецептивну здатність, стає стоншеною, не відповідає на гормональні стимули, що призводить до безпліддя або значного ризику ранніх репродуктивних втрат [11, 12].

Іншими гормонозалежними станами матки як причинами інфертильності можуть виступати гіперплазія та поліпоз ендометрію, лейоміома матки, внутрішній ендометріоз. Всі ці гормонозалежні стани пов'язані з порушеною гормонорегуляцією на рівні органів-мішеней.

Отже, зважаючи на велике розмаїття причин порушення фертильності у жінок віком  $\geq 35$  років, в якості первинної профілактики порушень репродукції є запобігання абортів як засіб збереження здатності до дітонародження.

Відомо, що наявність абортів в анамнезі збільшує вірогідність безпліддя в 1,6 рази; серед безплідних пар у 53,4% спостережень причиною було саме жіноче безпліддя; 50% цих жінок мали абортів в анамнезі [9]. Отже, найефективніший засіб профілактики абортів та їх наслідків – широке інформування жіночого населення про шкідливість переривання вагітності та можливості сучасних методів контрацепції (слід інформувати жінок, що, окрім комбінованих оральних контрацептивів (КОК), інші методи не зупиняють зменшення ОР). За неможливості уникнути абортів має проводитися адекватна постабортна реабілітація, метою якої є стабілізація гормонального шторму шляхом призначення правильно підбраної гормональної контрацепції. Не менш важливим засобом є мотивація жінок віком  $\geq 35$  років до якнайшвидшого

планування бажаної вагітності та проведення їм прегравідарної підготовки за сучасними принципами [11, 21]

**Прегравідарна (преконцепційна) підготовка (ПП) – це комплекс діагностичних, профілактичних та лікувальних заходів, спрямованих на оцінку стану здоров'я та підготовку подружньої пари до зачаття, виношування вагітності й народження здорової дитини.** Метою ПП є забезпечення оптимального рівня фізичної та психологічної готовності подружжя 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 запобігання дії негативних чинників.

**Отже, ПП у жінок віком  $\geq 35$  років має включати:**

- нормалізацію МЦ із забезпеченням його двофазності (КОК, стандартизовані екстракти прутняка звичайного);
- лікування НЛФ (мікронізований прогестерон у вагінальній/сублінгвальної формі у II фазу МЦ впродовж 3-6 міс);
- проведення реабілітаційних заходів при ХЕ: визначення та елімінація збудника, відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрію; при автоімунному ХЕ – зниження активності запалення за допомогою нестероїдних протизапальних засобів; відновлення рецептивності та імунної відповіді ендометрію (естрогени/гестагени); покращення кровообігу в органах малого таза (фізіо- та бальнеотерапія);
- сприяння настанню своєчасної овуляції (L-карнітин, міо-інозитол, препарати магнію);
- відновлення адекватного фолатного (фолієва кислота (ФК) або 5-метилтетрагідрофолат залежно від наявності/відсутності поліморфізму генів фолатного циклу) та мікроелементного статусу (залізо, йод, вітаміни групи В – синергисти ФК, вітамін D);
- психологічна підтримка подружньої пари [12].

Корекцію НЛФ у жінок віком  $\geq 35$  років проводять шляхом рутинного призначення препаратів прогестерону у II фазу кожного МЦ до зачаття та впродовж гестації задля покращення репродуктивних результатів. Мікронізований прогестерон під час ПП у жінок  $\geq 35$  років призначають сублінгвально/інтравагінально по 200-300 мг/добу з 13-го по 26-й день МЦ. При настанні вагітності препарат продовжують призначати інтравагінально в дозі 200-400 мг/добу до 34-го тижня (після 22-го тижня – при високому ризику передчасних пологів).

Оскільки серед жінок віком  $\geq 35$  років досить високою є частка тих, хто має надлишкову вагу/ожиріння, патології органів травлення, зокрема з боку печінки, дуже важливою є доведена метаболічна нейтральність та нешкідливість для печінкового обміну призначення саме препаратів мікронізованого прогестерону у вагінальній/сублінгвальної формі [1, 12].

Останніми роками з'явилися нові дані щодо впливу на процеси овуляції, запліднення, розвитку плода, плаценти та новонародженого такого біологічного регулятора, як карнітин. Саме L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондріями аденозинтрифосфату), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин. Зі збільшенням терміну гестації у плаценті зростає кількість мітохондрій, що призводить до збільшення ролі

електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти у процесах генералізації активних форм кисню.

Однією з проблемних категорій жінок віком  $\geq 35$  років із репродуктивними дисфункціями є пацієнтки із СПКЯ, у яких спостерігається комплексне порушення стану здоров'я: поєднання, як правило, ожиріння, інсулінорезистентності, гіпертензивних розладів, порушень МЦ та порушень/відсутності овуляції. При включенні L-карнітину до схеми терапії жінок із СПКЯ, резистентних до кломіфену, підвищується якість овуляції і збільшується частота настання вагітності [22].

Як відомо, частота вроджених вад розвитку плода зростає пропорційно віку вагітної жінки, і одним із провокуючих факторів є наявність фолієдефіциту. Під час вагітності ФК захищає організм матері від впливу тератогенних чинників. Недостатне 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 та в I триместрі вагітності [4, 5, 13, 14].

Крім цього, нестача ФК у прегравідарний період та впродовж вагітності спричиняє й інші негативні впливи як на стан плода, так і на здоров'я жінки [2, 5, 13, 16]. При виборі препаратів ФК слід враховувати їх дозу та можливий поліморфізм генів фолатного циклу, що унеможливує нормальне засвоєння

діючої речовини. Так, відомо, що саме цей вид генного поліморфізму у 4 рази частіше зустрічається у жінок із СПКЯ [19]. Саме тому перевагу слід віддавати препаратом, що містять вже завершений продукт метаболізму ФК (5-метилтетрагідрофолат, левомефолієва кислота), який буде на 100% засвоєний організмом, незважаючи на наявність/відсутність ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), необхідного для перетворення неактивної форми ФК на активну [5, 13, 14].

Ще одним сучасним напрямком корекції репродуктивної функції у жінок віком  $\geq 35$  років, які мають надлишкову вагу у поєднанні з СПКЯ та неплідністю, є використання таких вітаміноподібних речовин, як інозитолі. Цікаво, що у жінок із СПКЯ резистентність до інсуліну розвивається незалежно від індексу маси тіла. Систематичний аналіз ефектів міо-інозитолу у пацієнток із СПКЯ показав, що його пероральний прийом у дозі 4 г/добу сприяє зниженню індексу інсулінорезистентності, нормалізації ліпідного профілю, артеріального тиску і зниженню надлишкової секреції андрогенів [26]. Дія міо-інозитолу при СПКЯ може бути пов'язана з підвищенням чутливості до інсуліну і подальшим збільшенням поглинання внутрішньоклітинної глюкози [8].

Відновлення реакції яєчників на ендогенні гонадотропіни зменшує гіперандрогенію, відновлює менструальну циклічність та овуляцію, підвищуючи ймовірність спонтанної вагітності. Дослідження останніх років

Продовження на стор. 14.



### Прегна-5

**ДГК**  
**Залізо**  
**Йод**  
**Фолати**  
**Вітамін D<sub>3</sub>**

Життєво необхідні компоненти для жінок під час прегравідарної підготовки, вагітності і лактації

Комбінація 5-ти життєво необхідних і поєднаних між собою компонентів для здоров'я матері і її майбутньої дитини в ефективних, достатніх і безпечних кількостях

**Склад на 1 капсулу:**  
Риб'ячий жир 438,6 мг, в т.ч. докозагексаєнова кислота (ДГК) 250,0 мг, елементарне залізо 30,0 мг, фолати 800,0 мкг, в т.ч. фолієва кислота 400,0 мкг та левомефолієва кислота 400,0 мкг, йод (йодид калію) 200,0 мкг, колекальциферол (вітамін D<sub>3</sub>) 50,0 мкг (2000 МО).

**Спосіб застосування:**  
1 капсула в день, після їжі.

[pregna-5.com](http://pregna-5.com)

В Україні близько  
**350 000\*** малюків народжується щорічно

Ми допомагаємо їм прийти у цей світ здоровими



### Міофолік

• Для підвищення фертильності<sup>1,2,3,8</sup>  
• Для підтримки здорової вагітності<sup>1,4,5</sup>  
• При СПКЯ<sup>1,2,6</sup>  
• При гіперандрогенії та інсулінорезистентності<sup>1,2,6</sup>

**Склад:**  
• Міо-інозитол – 2000 мг  
• Фолієва кислота 4-го покоління (метаболічно активна форма 5-метилтетрагідрофолат) – 200 мкг  
• Вітамін B12 – 2,5 мкг

**Спосіб застосування:**  
2 шаше на день впродовж 3-6 місяців  
Вміст шаше розчинити у 200 мл води

[miofolik.com](http://miofolik.com)

### резонатив®

• Профілактика реуз-конфлікту у реуз-негативних жінок<sup>1</sup>  
• Антенатальна та постнатальна профілактика<sup>1</sup>  
• Доведена ефективність, безпека та переносимість<sup>2-6</sup>

**Склад:**  
анти-D імуноглобулін людина  
Розчин для ін'єкцій  
• 1 мл містить 625 МО (125 мкг)  
• 2 мл містить 1250 МО (250 мкг)

**Спосіб застосування та дози:**  
Резонатив слід вводити внутрішньом'язово

**Антенатальна профілактика:**  
Планова: 28-30 тижнів вагітності – 1250 МО (2 мл)  
При ускладненні:  
До 12 тижнів вагітності – 650 МО (1 мл)  
Після 12 тижнів – 1250 МО (2 мл)

**Постнатальна профілактика:**  
Впродовж 72 годин після пологів за умови народження реуз-позитивної дитини – 1250 МО (2 мл)



І.А. Жабченко, д. мед. н., професор, керівник відділення патології вагітності та пологів, О.Р. Сюдмак, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

## Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції

Продовження. Початок на стор. 12.

показали, що саме міо-інозитол у терапевтичному дозуванні 4 г/добу здатен відновлювати спонтанну активність яєчників, а відповідно, і фертильність у більшості пацієнток із СПКЯ [26]. Окрім сприятливого впливу міо-інозитолу на резистентність до інсуліну та інші метаболічні аспекти покращується дозрівання ооцитів, фолікулярне середовище та результати застосування ДРТ у жінок із СПКЯ [24-26]. Встановлено, що підвищення концентрації міо-інозитолу у фолікулярній рідині у передовуляторному й овуляторному періодах є необхідним для процесу повноцінного дозрівання фолікулів і виступає маркером хорошої якості ооцитів [10, 11]. Також виявилось, що інозитол-залежні сигнали мають важливе значення на заключних стадіях дозрівання яйцеклітини у процесі її підготовки до успішної активації в момент запліднення [25, 29, 32].

Таким чином, дослідження підтвердили, що у більшості безплідних пацієнток із СПКЯ прийом міо-інозитолу відновлює спонтанну овуляцію, регулярність МЦ і збільшує секрецію прогестерону. Вплив міо-інозитолу на інсулінорезистентність, надлишкову масу тіла, гіперандрогенію, гірсутизм, акне, оліго- і аменорею, підвищений рівень лютеїнізуючого гормону, а також на антиоксидантну активність дозволив включити його у комплексні програми підготовки до ЕКЗ у країнах Європи, США, Японії, Південної Кореї тощо [4, 6, 23, 28, 29].

Таким чином, можна заключити, що міо-інозитол підвищує якість ОР, що є вкрай важливим для жінок віком  $\geq 35$  років, одночасно покращуючи ендокринні та метаболічні показники.

У клінічній практиці добре зарекомендував себе препарат Міофолік (Амаха Фарма, Велика Британія), до складу якого входять міо-інозитол (2000 мг), активний фолат IV генерації – 5-метилтетрагідрофолат (200 мг) та вітамін B<sub>12</sub> (2,5 мкг). При рекомендованому прийомі 2 саше на добу пацієнтки отримують терапевтично ефективну дозу міо-інозитолу 4 г та 400 мкг активного фолату зі 100-відсотковою біодоступністю. Перевагою цього препарату є те, що жінки з репродуктивними проблемами на фоні СПКЯ можуть його використовувати починаючи з етапу ПП упродовж 3-6 міс у комплексі з іншими заходами і далі впродовж усієї вагітності. Це є превентивним методом щодо розвитку гіпертензивних розладів та гестаційного діабету у даного контингенту жінок. Він достовірно позитивно впливає на відновлення МЦ та зниження ваги у прегравідарний період і, відповідно, збільшує репродуктивні шанси, а також дозволяє знизити ризик фетальної макросомії плода у першовагітних, що належать до групи ризику розвитку ЦД [24]. Водночас застосування Міофоліку знижує ризик синдрому гіперстимуляції яєчників у пацієнток із СПКЯ при ДРТ [7, 15].

Ще однією проблемою, яка може стати на заваді настання вагітності у жінок старшого репродуктивного віку, є гіперпролактинемія. Залежно від її форми, віку жінки при первинних її проявах, а також від супутньої патології клінічними ознаками цього стану можуть бути порушення статевого дозрівання та МЦ (олігоменорея/аменорея, аномальні маткові кровотечі, НЛФ), ПМС, галакторея, зниження статевого потягу, диспареунія, розвиток фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз, а як наслідок – порушення якості життя, неплідність, онкопатологія. Це може супроводжуватися психоемоційними (депресія, порушення сну та пам'яті, емоційна лабільність, тривога, дратівливість тощо) та метаболічними розладами (дисліпідемія, ожиріння, інсулінорезистентність, остеопороз).

Тому в рамках підготовки до вагітності після встановлення діагнозу «гіперпролактинемія» та виключення її органічної причини (мікроаденома гіпофізу, що потребує хірургічного втручання) до комплексу заходів слід включати медикаментозні препарати згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016): бромокриптин, каберголін, стандартизовані екстракти плодів прутняка звичайного (*Vitex agnus castus*) [10].

Серед представників останньої групи препаратів інтерес представляє Префемін (Ze 440) (Амаха Фарма), який має сильний агоністичний вплив на рецептори допаміну D<sub>2</sub> і таким чином знижує секрецію пролактину та водночас чинить агоністичну дію на  $\mu$ -опіатні рецептори. Відомо, що плоди прутняка звичайного застосовуються в якості лікарського засобу з давніх часів при лікуванні різноманітних порушень жіночої гормональної системи. Ефективність цих засобів безпосередньо залежить від якості рослинної сировини, способу екстрагування та технології виробництва. Саме тому для виробництва Префеміну використовується Agnuzell® – унікальний, спеціально культивованій різновид прутняка звичайного з максимальним вмістом флавоноїду кастицину.

Масштабні клінічні та обсерваційні дослідження (2000-2015) довели безумовну ефективність Префеміну (Ze 440) у дозі 20 мг/добу у зменшенні симптомів ПМС, зниженні менструальної крововтрати завдяки дофамінергічному ефекту та додатковій дії через опіоїдні рецептори [27, 30, 36]. У контексті покращення фертильності у жінок віком  $\geq 35$  років, за даними Eltbogen et al. (2015), дуже важливим є факт настання вагітності на фоні прийому препарату у 23% жінок, які ставили це собі за мету, а щодо корекції порушень МЦ, то загальна ефективність (ремісія або суттєве полегшення) склала 79-85% [27].

Підсумовуючи все викладене, можна констатувати, що у сучасній акушерській практиці на заваді неускладненому перебігу вагітності можуть стати:

- вік вагітних  $\geq 35$  років, тенденція до збільшення кількості пологів у яких неухильно зростає; цей контингент вагітних має перебувати під посиленням антенатальним контролем у зв'язку зі збільшенням частоти акушерських та перинатальних ускладнень;
  - порушення нутритивного статусу (ожиріння, голодування, анемія, полідефіцит основних вітамінів та мікро/макроелементів – кальцію, магнію, йоду, фолатів, вітаміну D, L-карнітину);
  - перебування жінок в умовах довготривалого хронічного стресу (соціально-економічні негаразди, воєнні конфлікти, статус переміщеної особи);
  - поєднання усіх чинників у різних комбінаціях.
- Обов'язкова ПП з індивідуалізованим міждисциплінарним підходом та урахуванням проблем, пов'язаних із відкладеним дітонародженням (СПКЯ, зниження ОР, ожиріння, порушення МЦ). Проведення адекватної ПП з медикаментозною, нутритивною та психологічною підтримкою впродовж вагітності відповідно до індивідуальних проблем – гарантія мінімізації у жінки акушерських ризиків та забезпечення сприятливого перебігу вагітності.

### Література

1. Булаченко О.В., Дзись Н.П., Фурман О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 121-127.
2. Булаченко О.В. Современный взгляд акушера-гинеколога на поливитаминные комплексы для вагітних // Репродуктивная эндокринология. – 2019. – № 3 (47). – С. 64-66.
3. Громова О.А. Витамины и минералы у беременных и кормящих женщин. Методическое письмо для врачей. – М.: РЦС Международного института микроэлементов ЮНЕСКО, 2007. – 140 с.
4. Громова, О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5 (51).
5. Жабченко І.А. Современный взгляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем // Репродуктивная эндокринология. – 2019. – № 2 (46). – С. 57-61.
6. Калугина Л.В., Юско Т.И. Мио-инозитол: Терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – № 4 (42). – С. 40-45.
7. 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. – Вип. 19. Акушерство. <https://ozdorovvvie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk>.
8. Кроче М.Л., Сулаж С.О. Потенциальная роль и терапевтический интерес мио-инозитола при метаболических заболеваниях // Biochimie. – 2013. – Т. 95, № 10. – С. 1811.
9. Машина М.А. Оптимизация специализированной медицинской помощи бесплодной паре: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 172 с.
10. Національний Консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією (2016).
11. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Инф. письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
12. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с.
13. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложненной беременности // Здоровье женщины. – 2017. – № 1 (117). – С. 56-61.
14. Радзинский В.Е., Рябинкина Т.С., Раевская О.А. Техногенный отбор // StatusPraesens. – 2017. – № 5 (42), 11. – С. 103-110.
15. Результати міжнародної консенсусної конференції із застосування міо-інозитолу та Д-хіро-інозитолу в акушерстві й гінекології й, зокрема, у ДРТ / А. Бевілакуа, Дж. Карломаньо, С. Герлі та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Вип. 19. – Акушерство (<https://ozdorovie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk>).
16. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информ. бюллетень / И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
18. Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и неконтрацептивные аспекты. Информ. бюллетень / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
19. 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.
20. Шатковська А.С., Шиманська О.Г. Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (37). – С. 35-40.
21. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информ. бюллетень / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
22. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate / Ismail A.M., Hamed A.H., Saso S., Thabet H.H. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – № 180. – P. 148-152.
23. Bart C.J.M. Fausser Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group Fertil. & Steril. – 2012.
24. D'Anna R., Di Benedetto V., Rizzo P. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – № 28, V. 6. – P. 440-442.
25. Contribution of myo-inositol to reproduction / Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – № 147(2). – P. 120-123.
26. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials / Unfer V., Carlomagno G., Dante G. et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – № 28, V. 7. – P. 509-515.
27. Eltbogen et al. Обсерваційне дослідження ефективності екстракту Ze 440 у зменшенні ПМЦ // Journal fur Gynakologische Endokrinologie. – 2015. – № 25 (2). – P. 10-15.
28. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature / Thomson R.L., Buckley J.D., Brinkworth G.D. // Obes. Rev. – 2011. – № 12. – P. 202-210.
29. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP(3) are blocked by a specific antibody to the type I receptor / Goud P.T., Goud A.P., Leybaert L. et al. // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – № 8, V.10. – P. 912-918.
30. Meier B., Berger D., Hoberg E. et al. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro // Phytomedicine. – 2000. – № 7, V. 5. – P. 373-381.
31. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction / Papaleo T., Unfer V., Baillargeon J.R. et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2007. – № 23. – P. 700-703.
32. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial / Papaleo T., Unfer V., Baillargeon J.R. et al. // Fertil. Steril. – 2009. – № 91. – P. 1750-1754.
33. Pietrzik K. et al. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate Compression of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinetic. – 2010. – № 49. – P. 8.
34. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age Schwangerschaft und Geburt bei Frauen über 40 / Jahre A., Dietl S., Cupisti M. et al. // Zoller Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – № 75 (08). – P. 827-832.
35. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women // Gynecol. Endocrinol. – 2010. – № 26, V. 8. – P. 275-280.
36. Webster D.E., He Y., Chen S.N. et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus // Biochem. Pharmacol. – 2011. – № 81 (1). – P. 170-177.