

МРНТИ 76.29.48

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

И.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»  
Украина, Киев

### АННОТАЦИЯ

В статье представлены современные данные относительно особенностей овариального резерва, менструальной функции и наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста. Отражены основные факторы риска, которые могут воспрепятствовать как наступлению желанной беременности у данного контингента женщин, так и нормальному ее течению (снижение овариального резерва, ожирение, синдром поликистозных яичников с присущими ему изменениями инсулинорезистентности и гиперандрогенией, гиперпролактинемия, недостаточность лютеиновой фазы и т.п.). Определена роль нутритивных дефицитов, психологических стрессорных факторов, инфекционной составляющей и хронического эндометрита в причинах бесплодия женщин возрастом 35+.

Принимая во внимание выявленные факторы риска, определены основные направления коррекции причин бесплодия и принципы проведения прегравидарной подготовки у женщин с репродуктивными проблемами. Среди основных мероприятий на прегравидарном этапе - коррекция гормональных взаимоотношений в организме женщины и состояния эндометрия, дотация фолатов с учетом генного полиморфизма, нормализация менструального цикла и возобновление овуляции, снижение массы тела, психологическая поддержка супружеской пары.

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

Наиболее благоприятным для рождения детей является возраст женщин от 18 до 35 лет, хотя общепризнанный репродуктивный возраст – период 15-49 лет. Периодом «физиологической незрелости» считается возраст до 18 лет, когда только формируются образ жизни и стиль поведения, которые в дальнейшем будут определять физическое и психическое здоровье. Другим, не всегда благоприятным для рождения детей, является возраст старше 35 лет, и особенно после 40 лет. Этот период может характеризоваться определенным угасанием гормональной активности, накоплением груза соматической патологии и репродуктивных проблем.

На сегодняшний день в возрастной структуре беременных женщин произошел значительный сдвиг в сторону увеличения доли именно женщин старшего репродуктивного возраста (старше 35 лет) по сравнению с юными беременными, на фоне уменьшения общего числа родов. Если последний факт можно расценивать как несомненно положительный, то увеличение количества возрастных беременных имеет несколько аспектов.

Положительным можно считать большую психологическую настроенность на материнство, сознательный подход к планированию и вынашиванию беременности, более благоприятный социально-экономический статус женщины. Сознательное откладывание рождения ребенка является общемировой тенденцией, объясняется большей занятостью женщины в общественной жизни, ее желанием состояться как личность, быть специалистом в своем деле,

стремлением создать определенный материальный базис для дальнейшего существования семьи и тому подобное.

В современных условиях тенденция к более позднему рождению ребенка наблюдается все чаще в развитых странах. Естественные процессы старения эндокринной системы и органов, участвующих в оплодотворении и вынашивании беременности, имеют первостепенное значение. В то же время, благодаря успехам современных технологий, у женщин старшего репродуктивного возраста появляется возможность воплотить мечту материнства с помощью экстракорпорального оплодотворения. Помешать этому может наличие соматической и гинекологической патологии, которая на фоне беременности, наступившей с помощью ВРТ, увеличивает риск развития осложнений беременности, родов и послеродового периода. Итак, несмотря на прицельное изучение, проблема обеспечения неосложненного течения беременности после 35 лет далека от понимания и решения.

Если обратиться к мировой статистике по этому вопросу, то в США в период 1978-1998 г.г. рождаемость у женщин возрастной группы 35-39 лет почти удвоилась, а между 1981 и 1997 годами она выросла на 92% среди женщин старше 40 лет. По данным Организации экономического сотрудничества и развития, в 2015 году средний возраст женщин, рожавших впервые, составлял 29 лет. В странах Европы ранее этого возраста рожают в Болгарии, Румынии, Латвии, Эстонии, Польши, РФ (25-28,5 лет), позднее - в Италии, Испании, Швейцарии, Люксембурге,

Греции (30-31 год).

Фактическая доля матерей, рожающих в *возрасте от 40 лет*, в Украине составляет 1,6% по сравнению с 7,3% в Италии и почти 5% в Испании, Ирландии, Греции. Ощутимо меньше, чем в других европейских странах, в Украине рожают и женщины в *возрасте 45-49 лет* - в среднем 2 женщины на 10 000, тогда как в Греции этот показатель составляет 15, в Ирландии - 13, в Италии - 11.

Последние 30 лет показали тенденцию к отсрочке женщинами деторождения к возрасту 35 лет и позже. Причиной такого развития событий могут быть: успехи медицины в лечении бесплодия, в том числе все большее применение ВРТ, более высокий уровень занятости и образования лиц женского пола; большее количество женщин, работающих на руководящих должностях; более позднее достижение финансовой независимости, временные трудовые контракты, низкие доходы молодых семей на душу населения; ограниченное число неполных рабочих мест и отсутствие гибкого рабочего графика, затрудняющие сочетание работы и семейной жизни. Эти социальные тенденции, в сочетании с большим диапазоном лечения бесплодия, привели к постоянно растущему количеству женщин, которые забеременели после достижения 35 лет [34].

В современном мире много примеров родов после 35 лет, часто именно первых родов, среди известных медийных лиц, что безусловно, вдохновляет и других женщин на откладывание деторождения. Но такое решение, если оно является сознательным, а не следствием медицинских или личных проблем, влечет за собой целый ряд неблагоприятных ситуаций, которые могут помешать счастливому материнству.

Обобщая определенный мировой опыт по вопросам течения и последствий поздней беременности, можно разделить полученные данные на две большие группы: *ЗА* и *ПРОТИВ*.

Итак, прежде всего, что же говорит ЗА отложение деторождения?

- Женщины в возрасте 35+ рискуют потерять ребенка во время беременности только на 2% больше, чем 25-летние будущие мамы;

- женщины 35+ более ответственно подходят к рождению ребенка, чем молодые родители;

- «возрастные мамы» более ответственно следят за своим здоровьем и беременностью;

- малыши появляются на свет более здоровыми и уравновешенными, чем у 20-летних женщин;

- женщины 35+ более склонны к рождению близнецов (вероятность рождения близнецов естественным путем является самой высокой в возрасте 35-39 лет, в дальнейшем она уменьшается)

- женщины, которые рожают детей после 35 лет, могут стать долгожителями: чем дольше сохраняется репродуктивная функция, тем медленнее стареют другие системы организма;

- многие из тех, кто дожил до 95 лет, родили последнего ребенка именно после 35 лет. Такую ситуацию связывают с тем, что у возрастных родителей повышенная мотивация - вырастить детей и помочь им встать на ноги.

А что же говорит *против* рождения детей в более позднем возрасте?

- После 30 лет у женщин наблюдается некоторое снижение способности к зачатию;

- у женщины 35+ увеличивается риск повышения АД (на 60%) и развития диабета (в 4 раза), впервые выявленных именно во время беременности, по сравнению с женщинами в возрасте 20-30 лет;

- с возрастом женщины увеличивается риск рождения ею ребенка с определенными хромосомными нарушениями. Наиболее распространенным из них является синдром Дауна: в возрастной группе 25 лет риск рождения у женщины ребенка с синдромом Дауна составляет 1 случай на 1250 рождений; в 30 лет - 1 на 1000; в 35 лет - 1 на 400, в 40 лет - 1 на 100, а в 45 лет - 1 на 30;

- частота выкидышей среди женщин старшего возраста значительно выше, чем среди младших: для женщин с подтвержденной беременностью риск выкидыша составляет 9% в возрастной группе 20 - 24 лет и достигает 25% у 35-39-летних и более 50% - в 42-летнем возрасте. Рост частоты хромосомных нарушений способствует повышению риска выкидышей, связанных с возрастом матери;

- у женщин в возрасте 35+ растет частота внематочной беременности, предлежания плаценты, мертворождений и рождения детей с малой массой тела и в состоянии асфиксии, возрастает количество родов путем кесарева сечения;

- у женщин 40+ после родов может чаще произойти «обвал» в состоянии здоровья: скоротечный рак, декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), сахарного диабета (СД) и другие [11, 18].

При отложенном деторождении после 35 лет свой негативный отпечаток на состоянии здоровья женщины оставляют высокий уровень стрессовых нагрузок в современном мире (интеллектуальные и эмоциональные нагрузки, экономическая нестабильность, существование в условиях военного конфликта), сокращение овариального резерва, наличие хронического эндометрита и снижение / отсутствие его рецептивности, отсутствие четкой двифазности менструального цикла, наличие abortивного анамнеза, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), эндометриоза, соматической патологии (ожирение, метаболический синдром, СД, гипертензивные расстройства и т.д.).

Остановившись на разновидностях *психологических стрессоров*, дестабилизирующих репродуктивную систему женщины, следует выделить следующие.

*Психологические:* они обуславливают все виды дисфункциональных нарушений репродуктивной системы (ПМС; гипоталамические формы аменореи) и нарушение основных биоритмов (сна и бодрствования, МЦ, ритма выработки гормонов), на этом фоне формируется *информационная стадия* развития репродуктивной дисфункции. При длительном воздействии стрессоров - переходит к *метаболической стадии* (дистрофия и гибель части клеток), то есть происходит *соматизация* - психоэмоциональные проблемы формируют заболевания физического тела.

*Физические:* мышечные нагрузки; хирургические вмешательства (в т.ч. аборт, инвазивные методы обследования); физические травмы, темнота, резкие колебания температуры окружающей среды.

*Метаболические и нейроэндокринные* (сопровождающиеся овариальной дисфункцией): гипер- и гипоглике-

мия; гипер- и гипотиреоз; гипер- и гипокортицизм; гиперандрогенизм [11, 21].

Отдельным вопросом выступает состояние *овариального резерва* (ОР) у женщин старшего репродуктивного возраста. Овариальный резерв - функциональный запас яичников, определяющий их способность к генерации здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой (как и возможность адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах ВРТ).

Физиологические факторы влияния на ОР: примордиальный пул - ПП (количество примордиальных фолликулов в яичниках девочки на момент установления МФ) - около 300 тыс.; скорость сокращения количества примордиальных фолликулов в яичниках - расщедование на овуляцию и атрезию: удваивается при сокращении ПП до 25 тыс. фолликулов (возраст 37,5 лет является критическим возрастом для репродукции).

Итак, возраст пациентки определяет ее ОР. Так, реализация максимального числа яйцеклеток биологически запрограммирована на третье десятилетие жизни женщины. В 20-30 лет зачатие происходит с минимумом проблем, до 40 лет - фертильными остаются лишь 50% женщин, а после 43 лет - резко снижена или отсутствует способность к самостоятельному зачатию [11, 18, 20].

Кроме сугубо возрастных воздействий существует еще ряд патологических состояний и ситуаций, которые могут негативно повлиять на ОР. Одним из таких состояний является синдром преждевременного истощения яичников, который развивается до 33-38 лет и характеризуется низкой концентрацией эстрогенов и высоким содержанием гипофизарных гонадотропинов (ФСГ > 40 мЕд / Лб дважды), а также наличием аменореи > 4 мес. в возрасте до 40 лет.

Негативное влияние на ОР вызывают и разного рода интоксикации (интенсивное курение, употребление токсических веществ, профессиональные факторы). Нельзя не учитывать и ятрогенные факторы (операции, химио- и лучевая терапия), хронические воспалительные заболевания малого таза (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, нарушение кровообращения в яичниках, аутоиммунные повреждения тканей, нарушение гормонорецепции в тканях яичников).

В последнее время приобретают все большее значение субклинические токсические воздействия (промышленные токсичные эстрогеноподобные вещества, которые взаимодействуют с рецепторами и нарушают фолликулогенез: *бисфенол А* - выделяется при малейшем нагревании из пластиковой посуды и провоцирует пролиферативные процессы, включая рак яичников (запрещен в Японии, некоторых штатах США и т.д.) [11, 18].

Хирургические вмешательства на органах малого таза также могут отрицательно повлиять на их состояние, в том числе и на функциональное состояние яичников и их ОР (кистэктомия, лечение при СПКЯ - снижают фертильность; операции на маточных трубах, аппендэктомия - за счет нарушения кровообращения в органах малого таза и возможного развития спаечного процесса).

Обсуждая проблемы отложенного деторождения, нельзя не уделить внимание и роли эндометрия в реализации репродуктивных планов женщин 35+. Следует напомнить,

что рецептивность эндометрия (способность восприятия оплодотворенной яйцеклетки) является максимальной во время «окна имплантации»: на 6-8 день после овуляции. Но даже при физиологических условиях около 40% blastocyst, попавших в матку, не находят необходимых условий и погибают. Здесь ключевым условием зрелости эндометрия является четкая двуфазность МЦ (способность к регулярному обновлению слизистой оболочки матки). В случае развития недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), эндометрий, выросший и адекватно разросшийся в I фазу МЦ, не может подвергнуться секреторным изменениям, необходимым для имплантации, если имеется *недостаток прогестерона* [11, 21].

Механические травмы слизистой оболочки матки (аборты, выскабливания, диагностические действия) запускают патогенез хронического эндометрита (ХЭ) (редко асептического, чаще ассоциированного с полимикробной инфекцией). В базальном и функциональном слоях эндометрия формируются *инфильтраты* (скопление лейкоцитов и лимфоцитов) вокруг желез и сосудов. В строме прогрессируют фиброзные изменения, в стенках спиральных артерий - склеротические клетки задействованных тканей теряют прогестероновые рецепторы (не реагируют на прогестерон даже при его достаточном количестве), нарушаются тонкие межклеточные контакты и механизм формирования пиноподий (специфических органелл-выростов на поверхности эпителия в виде «ножек», необходимых для успешной имплантации blastocyst), при этом могут формироваться синехии (синдром Ашермана). При длительном течении ХЭ поврежденная слизистая оболочка матки теряет рецептивную способность, становится тонкой, не отвечает на гормональные стимулы, что приводит к бесплодию, или значительному проценту *ранних репродуктивных потерь* [11, 12].

Другими причинами инфертильности могут выступать следующие гормонозависимые состояния матки: гиперплазия эндометрия, полипоз эндометрия, лейомиома матки, внутренний эндометриоз. Все эти гормонозависимые состояния объединяет то, что они связаны с нарушением гормонорецепции на уровне органов-мишеней.

Итак, несмотря на большое разнообразие причин нарушения фертильности у женщин в возрасте 35+, в качестве первичной профилактики нарушений репродукции является предупреждение аборта как средства сохранения способности к деторождению.

Известно, что наличие аборта в анамнезе увеличивает вероятность бесплодия в *1,6 раза*; среди бесплодных пар у 53,4% наблюдений причиной было именно женское бесплодие; 50% этих женщин имели аборты в анамнезе [9]. Итак, *самое эффективное средство профилактики абортов и их последствий* - широкое информирование женского населения о вреде прерывания беременности и современных методах контрацепции (следует информировать женщин, что, кроме КОК, другие методы не останавливают расходование ОР!). При невозможности избежать аборта должна проводиться адекватная *постабортная реабилитация*, целью которой является стабилизация гормонального шторма путем назначения правильно подобранной гормональной контрацепции. Не менее важным средством является мотивация женщин в возрасте 35+ к

скорейшему планированию желаемой беременности и проведение им *прегравидарной подготовки* по современным принципам [11, 21].

*Прегравидарная (преконцепционная) подготовка* (ПП) - это комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку супружеской пары к зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка. Целью ПП является обеспечение оптимального уровня физической и психологической готовности супружеской пары до наступления беременности на основании оценки факторов риска (медицинских, социально-экономических, культурных и т.д.); обучение и информирование женщин из групп риска; проведение мероприятий по уменьшению или обезвреживанию действия негативных факторов.

Среди особенностей ПП у женщин старшего репродуктивного возраста следует выделить основные направления:

- определение состояния соматического и репродуктивного здоровья и проведение лечения совместно с профильными специалистами (терапевт, эндокринолог, кардиолог, невролог и т.д.);

- определение состояния репродуктивного здоровья и проведение соответствующей коррекции (лечения ВЗОМТ, гормональная контрацепция с лечебным эффектом, снижение массы тела и коррекция инсулиночувствительности при СПКЯ, определение состояния ОР и эндометрия).

И уже на основании результатов обследования и коррекции выявленных нарушений следует проводить решение вопроса о перспективах наступления спонтанной беременности, или необходимости обращения в клиники ВРТ.

Итак, ПП у женщин в возрасте 35+ должна включать:

- нормализацию МЦ с обеспечением его двуфазности (КОК, стандартизированные экстракты Прутьяка обыкновенного);

- лечение НЛФ (микронизированный прогестерон в вагинальной/сублингвальной формах во II фазу МЦ в течение 3-6 мес.)

- проведение реабилитационных мероприятий при ХЭ: определение и элиминация возбудителя, восстановление морфофункционального потенциала эндометрия при аутоиммунном ХЭ - снижение активности воспаления (НПВС); восстановление рецептивности и иммунного ответа эндометрия (эстрогены/гестагены), улучшение кровообращения в органах малого таза (физио- и бальнеотерапия);

- содействие наступлению своевременной овуляции (L-карнитин - алмоба, препараты магния);

- восстановление адекватного фоллатного (в зависимости от наличия / отсутствия полиморфизма генов фоллатного цикла) и микроэлементного статуса (Fe, I, витамины группы В - синергисты ФК, вит. Д);

- психологическая поддержка супружеской пары [12].

Коррекцию НЛФ у женщин в возрасте 35+ проводят путем рутинного назначения препаратов прогестерона во II фазу каждого МЦ до зачатия и в течение гестации для улучшения репродуктивных результатов. Микронизированный прогестерон в вагинальной/сублингвальной

формах не подавляет овуляцию и не препятствует наступлению беременности, поэтому он абсолютно показан для применения у данного контингента женщин. Микронизированный прогестерон во время прегравидарной подготовки у женщин 35+ назначают сублингвально/интравагинально по 200-300 мг/сут. с 13 до 26 дня МЦ. При наступлении беременности препарат продолжают назначать интравагинально в дозе 200-400 мг/сут. до 34 нед. (после 22 нед. - при высоком риске преждевременных родов).

Поскольку среди женщин в возрасте 35+ достаточно высокий процент имеют лишний вес/ожирение, проблемы органов пищеварения, в частности со стороны печени, очень важным является доказанная метаболическая инертность и безвредность для печеночного обмена назначение именно препарата микронизированного прогестерона в вагинальной/сублингвальной формах [1, 12].

Кроме указанных преимуществ именно этого микронизированного прогестерона в контексте наступления беременности очень важен еще один аспект, а именно то, что вагинальная форма препарата разработана с учетом нормального pH влагалища (содержит подкисляющий компонент) и поддерживает pH в норме для развития лактофлоры. Именно кислая среда влагалища (pH 3,5-4,5) выполняет роль «эволюционного фильтра», то есть преодолеть кислотный барьер может только наиболее подвижный и здоровый сперматозоид. Если же происходит ощелачивание влагалища, эта функция утрачивается, и яйцеклетку может оплодотворить и неполноценный сперматозоид, что непременно приведет к таким нежелательным репродуктивным потерям.

В последние годы появились новые данные о влиянии на процессы овуляции, оплодотворения, развития плода, плаценты и новорожденного такого биологического регулятора, как карнитин. Именно L-карнитин контролирует энергетический обмен (продукцию митохондриями АТФ), метаболизм липидов и связанные с этим другие виды обмена веществ). С прогрессированием беременности в плаценте возрастает количество митохондрий, что приводит к увеличению вклада электроннотранспортных цепей митохондрий плаценты в процессы генерации АФК (активных форм кислорода).

Одной из проблемных категорий женщин в возрасте 35+ являются женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), у которых наблюдается комплексное нарушение состояния здоровья: сочетание, как правило, ожирения, нарушение инсулиночувствительности, гипертензивные расстройства, нарушение менструального цикла и нарушение/отсутствие овуляции.

При включении L-карнитина в терапию женщинам с СПКЯ, резистентных к кломифену, отмечается повышение качества овуляции и увеличивается частота наступления беременности. Так, по данным Ismail A.M. et al. (2014), включение L-карнитина по 3 г в сутки в терапию пациенток с СПКЯ, резистентных к кломифену, увеличило количество овуляций в 4 раза (64% против 17%) и частоту беременностей в 9 раз (52% против 6%), по сравнению с пациентками контрольной группы; одновременно увеличилась толщина эндометрия ( $10,1 \pm 0,1$  мм против  $6,8 \pm 0,4$  мм,  $p < 0,0001$ ) отмечено достоверно большую ( $p < 0,001$ ) концентрацию прогестерона в сыворотке крови в

лютеиновую фазу; улучшился профиль липидов: состоялось достоверное снижение содержания общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП, при достоверном повышении концентрации холестерина и ЛПВП; также зафиксировано снижение инсулинорезистентности и уровня гликированного гемоглобина [22].

Следует также отметить роль L-карнитина при оплодотворении: проникнув при оплодотворении от сперматозоида к яйцеклетке, карнитин активирует в ней генетические механизмы синтеза собственного карнитина, по мере накопления которого начинают работать ферментные системы жизнеобеспечения зародыша, запуская процесс его роста. В ходе развития плода новообразованные клетки, в том числе и нервные, имеют возможность синтезировать свой карнитин, который они производят (под генетическим контролем) в течение всей своей жизни, в количествах, необходимых для выполнения своих функций, поддержки метаболических процессов на данном уровне развития ткани и ее сохранения.

Таким образом, несмотря на многочисленные нарушения состояния общего и репродуктивного здоровья у женщин в возрасте 35+, добавление L-карнитина в комплекс прегравидарной подготовки и в течение беременности является обоснованным и целесообразным.

Как известно, частота врожденных пороков развития плода возрастает пропорционально возрасту беременной женщины, и одним из провоцирующих факторов является наличие фолиевого дефицита. Во время беременности ФК защищает материнский организм от воздействия тератогенных факторов. Недостаточное ее поступление сопровождается снижением количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, увеличением количества незрелых клеток крови, развитием анемии. Также известно, что дефицит ФК приводит к развитию врожденных пороков сердца и магистральных сосудов, дефектов нервной трубки, гипотрофии плода, синдрома Дауна. Увеличить потребление ФК рекомендуется еще на этапе преемплантационной подготовки и в первом триместре беременности [4, 5, 13, 14].

Кроме этого, недостаток фолиевой кислоты (ФК) в прегравидарный период и в течение беременности вызывает и другие негативные воздействия как на состояние плода, так и на здоровье самой женщины [2, 5, 13, 16]. При выборе препаратов ФК следует учитывать их дозу и возможный полиморфизм генов фолатного цикла, что делает невозможным нормальное усвоение действующего вещества. Так, известно, что этот вид генного полиморфизма в 4 раза чаще встречается у женщин с СПКЯ [19]. Именно поэтому предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим уже завершённый продукт метаболизма ФК (5-метилтетрагидрофолат, левомефолиевая кислота), который будет 100% усвоен организмом, несмотря на наличие / отсутствие фермента МТГФР, необходимого для превращения неактивной формы ФК в активную [5, 13, 14].

Еще одним современным направлением коррекции репродуктивной функции у женщин в возрасте 35+, имеющих лишний вес в сочетании с СПКЯ и бесплодием, является использование таких витаминоподобных веществ, как инозитол. Интересно, что у женщин с СПКЯ резистентность к инсулину развивается независимо от индекса массы тела (ИМТ). Систематический анализ эффектов

мио-инозитола (МИ) у пациенток с СПКЯ показал, что его пероральный прием в дозе 4 г в сутки способствует преодолению индекса инсулинорезистентности, нормализации липидного профиля, артериального давления и снижению избыточной секреции андрогенов [26]. Действие МИ при СПКЯ может быть связано с повышением чувствительности к инсулину и последующим увеличением поглощения внутриклеточной глюкозы [8].

Восстановление реакции яичников на эндогенные гонадотропины уменьшает гиперандрогению, восстанавливает менструальную цикличность и овуляцию, увеличивая вероятность спонтанной беременности. Исследования последних лет показали, что именно мио-инозитол в терапевтической дозировке 4 г в сутки способен восстанавливать спонтанную активность яичников, а, соответственно, и фертильность у большинства пациенток с СПКЯ [26]. Кроме благотворного влияния мио-инозитола на резистентность к инсулину и другие метаболические аспекты, улучшается созревание ооцитов, фолликулярная среда и результаты ВРТ у женщин с СПКЯ [24 ... 26]. Было установлено, что повышение концентрации мио-инозитола в фолликулярной жидкости в преовуляторном и овуляторном периодах необходимо для процесса полноценного созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооцитов [10, 11]. Также оказалось, что инозитолзависимые сигналы имеют важное значение на заключительных стадиях созревания яйцеклетки в рамках подготовки к успешной активации клетки в момент оплодотворения [25, 29, 32].

Таким образом, в исследованиях было подтверждено, что у большинства пациенток с бесплодием и наличием СПКЯ прием мио-инозитола восстанавливает спонтанную овуляцию, регулярность МЦ и увеличивает секрецию прогестерона. Влияние мио-инозитола на инсулинорезистентность, избыточную массу тела, гиперандрогению, гирсутизм, акне, олиго- и аменорею, повышенный уровень ЛГ, а также благодаря его антиоксидантному действию, он включен в комплексные программы подготовки к ЭКО в странах Европы, США, Японии, Южной Кореи и т.д. [4, 6, 23, 28, 29].

Таким образом, можно заключить, что мио-инозитол повышает качество работы овариального резерва, что является крайне важным для женщин в возрасте 35+, одновременно улучшая эндокринные и метаболические показатели.

В клинической практике хорошо зарекомендовал себя препарат Миофоллик (Амаха Фарма, Великобритания), в состав которого входят мио-инозитол, активный фолат IV поколения - 5-метилтетрагидрофолат, кальций и витамин В12. При рекомендуемом приеме 2 саше в сутки пациентки получают терапевтически эффективную дозу мио-инозитола и активный фолат со 100% биодоступностью. Преимуществом данного препарата является то, что женщины с репродуктивными проблемами на фоне СПКЯ могут его использовать, начиная с этапа прегравидарной подготовки в течение 3-6 месяцев, в комплексе с другими мерами, и продолжать прием в течение всей беременности. Это является превентивным методом по развитию гипертензивных расстройств и гестационного диабета у данного контингента женщин, достоверно положительно влияет на

восстановление менструального цикла и снижение веса в прегравидарный период и, соответственно, увеличивает их репродуктивные шансы, а также позволяет снизить риск фетальной макросомии плода у первобеременных, относящихся к группе риска по развитию сахарного диабета [24]. В то же время применение Миофолик снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток с СПКЯ при ВРТ [7, 15].

Еще одной проблемой, которая может помешать наступлению беременности у женщин старшего репродуктивного возраста, является гиперпролактинемия. В зависимости от ее формы, возраста женщины, а также от сопутствующей патологии, клиническими проявлениями этого состояния могут быть нарушения полового созревания и менструального цикла (олигоменорея/аменорея, аномальные маточные кровотечения, недостаточность лютеиновой фазы), предменструальный синдром, галакторея, снижение полового влечения, диспареуния, развитие фиброзно-кистозной болезни молочных желез, и как следствие - нарушение качества жизни, развитие бесплодия, онкопатологии. Все это может сопровождаться психоземональными (депрессия, нарушения сна и памяти, эмоциональная лабильность, тревога, раздражительность и т.п.) и метаболическими расстройствами (дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность, остеопороз).

Поэтому в комплексе подготовки к беременности после установления диагноза гиперпролактинемии и исключения ее органической причины (микроаденома гипофиза, требующая хирургического вмешательства) в комплекс мероприятий следует включать медикаментозные препараты согласно Национального консенсуса по ведению пациентов с гиперпролактинемией (2016): бромкриптин, каберголин, стандартизированные экстракты плодов *Vitex agnus castus* [10]. Среди представителей последней группы препаратов интерес представляет Префемин (Ze 440) (Amaha Pharma, Великобритания), обладающий сильным агонистическим воздействием на рецепторы дофамина D2. Таким образом он снижает секрецию пролактина, и в то же время имеет агонистическое влияние на  $\mu$ -опиатные рецепторы.

Известно, что плоды *прутняка обычного* (*Vitex agnus castus*) применяются в качестве лекарственного средства с давних времен при лечении различных нарушений женской гормональной системы. Эффективность растительных лекарственных средств напрямую зависит от качества

растительного сырья, способа экстрагирования и технологии производства. Agnuzell® - уникальный специально культивируемый вид *прутняка обычного* с максимальным содержанием флавоноидов кастицина.

Масштабные клинические и обсервационные исследования (2000-2015 г.г.) доказали безусловную безопасность и эффективность Префемин (Ze 440) в дозе 20 мг в сутки для уменьшения симптомов ПМС, снижения менструальной кровопотери благодаря дофаминергическому эффекту и дополнительному действию через опиоидные рецепторы [27, 30, 36]. В контексте улучшения фертильности у женщин в возрасте 35+, по данным Eltbogen et al. (2015), очень важен факт наступления беременности на фоне приема препарата у 23% женщин, которые ставили перед собой эту цель; что касается коррекции нарушений менструального цикла, общая эффективность (ремиссия или существенное облегчение) составила 79-85% [27].

Таким образом, суммируя все вышеизложенное, можно сделать выводы, что в современной акушерской практике препятствием для наступления и неосложненного течения беременности могут стать:

- Старший возраст беременных 35+, тенденция к увеличению количества родов среди них неуклонно возрастает; контингент таких женщин должен быть под усиленным антенатальным контролем, в связи с увеличением количества акушерских и перинатальных осложнений;
- Нарушение нутритивного статуса (ожирение, голодание, анемия, полидефицит основных витаминов и микро/макроэлементов - Ca, Mg, I, фолатов, вит. Д, L-карнитин и т.д.);
- Существование женщин в условиях длительного хронического стресса (социально-экономические проблемы, военные конфликты, статус перемещенного лица);
- Сочетание всех факторов в различных их комбинациях;
- Обязательной является прегравидарная подготовка с индивидуализированным междисциплинарным подходом, учитывая проблемы, связанные с отложенным деторождением (СПКЯ, снижение овариального резерва, ожирение, нарушение менструального цикла и т.д.);
- Проведение адекватной прегравидарной подготовки с медикаментозной, нутритивной и психологической поддержкой в течение беременности в соответствии с индивидуальными проблемами беременной - гарантия минимизации у нее акушерских рисков и обеспечение благоприятного исхода беременности!

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Сучасний погляд акушера-гінеколога на полівітамінні комплекси для вагітних // Репродуктивна ендокринологія. — 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. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем // Репродуктивна ендокринологія. — 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 / Сіліна Н.К., Коваль Г.М., Сіліна Т.Н. та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Випуск 19. Акушерство. <https://ozdorovvvvie.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-інозитулу та Д-хіро-інозитулу в акушерстві й гінекології й, зокрема, у ДРТ / Бевілакуа А., Карломанью Дж., Герлі С. та ін. // Слово про здоров'я. – 2019. – Випуск 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. Информационный 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 не контрацептивные аспекты. Информационный 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. Информационный 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. Fauser 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 в 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. // Zolner Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. - № 75 (08). – P. 827-832.
35. 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. – 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.

## SUMMARY

### FEATURES OF FECUNDITY FOR WOMEN OF SENIOR REPRODUCTIVE AGE: PROBLEMS OF THE SET ASIDE PROCREATION AND METHODS OF THEIR CORRECTION

**I.A. Zhabchenko**, Ph.D.Med., professor, leader of department of pathology of pregnancy and delivery

**O.R. Suidmak**, junior scientist of department of pathology of pregnancy and delivery

P.I. “Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology  
the named of acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine”  
Ukraine, Kyiv

In the article modern data are presented in relation to the features of ovarian reserve, menstrual function and offensive of pregnancy for the women of late reproductive age. Basic risk factors, that can prevent both offensive of desirable pregnancy at this contingent of women and normal motion (decline of ovarian reserve, obesity, syndrome of polycystic ovaries with the inherent to him changes of insulin resistance and hyperandrogenia, hyperprolactinemia, insufficiency of lutein phase and others like that), are reflected. The role of nutricional deficits, psychological stress factors is certain infectious constituent and chronic endometritis in reasons of sterility of women by age 35+.

Having regard to the educed risk factors, basic directions of correction of reasons of sterility and principles of realization of preconception preparation are certain for women with reproductive confusions. Among basic events on the preconception y stage there is a correction of hormonal mutual relations in the organism of woman and endometrium state, grant of folates taking into account genic polymorphism, normalization of menstrual cycle and proceeding in ovulation, decline of body weight, psychological support of the married couple.

**Keywords:** *the set aside procreation, late reproductive age, sterility, hormonal disbalance, obesity, correction, preconception preparation.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ЕГДЕ РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ҰРЫҚТЫЛЫҚТЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: КЕШІККЕН БАЛА ТУУ МӘСЕЛЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТҮЗЕТУДІҢ ӘДІСТЕРІ

**И.А. Жабченко**, м.ғ.д., профессор, жүктілік және босану патологиясы кафедрасының меңгерушісі

**О.Р. Сюдмак**, мл құрайды ғылыми қызметкер. Жүктілік және босану патологиясы бөлімі.

«Педиатрия, акушерлік және гинекология институты» МУ, Академик Е.М. Лұкьянов атындағы Украинаның МҒҰА академиясы  
Украина, Киев

Мақалада егде репродуктивті жастағы әйелдердегі аналық бездің резервтік сипаттамасы, етеккір функциясы және жүктілік туралы қазіргі заманғы мәліметтер келтірілген. Әйелдердің осы контингентінде жүктілікке және жүктіліктің қалыпты өтуіне кедергі келтіретін қауіптің алдын алуға болатын негізгі қауіп факторлары (аналық жасушалар резервінің азаюы, семіздік, инсулинге тәуелділік пен гиперандрогениямен өзгеретін поликистозды аналық без синдромы, гиперпролактинемия, лютеинді фазаның жетіспеушілігі және т.б.) 35 жастан асқан әйелдердегі бедеулік себептеріндегі нурицивті жетіспеушілік, психологиялық стресс факторларының, инфекциялық құрылымның және созылмалы эндометриттің рөлі анықталды.

Анықталған қауіп факторларын ескере отырып, бедеуліктің себептерін түзетудің негізгі бағыттары және репродуктивті проблемалары бар әйелдерде жүктілікке дайындық принциптері анықталған. Жүктілікке дайындық кезеңіндегі негізгі іс-шаралар қатарына әйелдің ағзасындағы гормондық қатынастарды және эндометрияның күйін түзету, гендік полиморфизмін ескере отырып фолий демеуі, етеккір циклын қалыпқа келтіру және овуляцияны қалпына келтіру, салмақты төмендету, жұпқа психологиялық қолдау жатады.

**Түйін сөздер:** *кешіккен бала туу, кеш репродуктивтік жас, бедеулік, гормональды дисбаланс, семіздік, түзету, жүктілікке дайындық.*