

Пізній репродуктивний вік та ожиріння як підґрунтя для акушерських та перинатальних ускладнень (Огляд літератури та результати власних досліджень)

І.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, О.М. Бондаренко, Т.М. Коваленко, І.С. Ліщенко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

За останні роки у світовій науковій літературі все частіше можна зустріти повідомлення про вагітність і перші пологи у жінок віком понад 40 років і навіть 50 років. Сьогодні бажання і можливість вперше або знову народити дитину з'явилися у пацієток, чий вік раніше не залишав їм шансу. Тенденція до збільшення числа пізніх вагітностей і пологів, що стала об'єктивною реальністю сучасного акушерства, значно змінила ставлення до цієї проблеми серед лікарів і в суспільстві в цілому. Загальноновизнаним є факт, що зі збільшенням біологічного віку зростає кількість захворювань репродуктивної системи. Це безпосередньо негативно впливає на можливість настання та виношування вагітності.

На підставі проведених ретроспективних досліджень перебігу вагітності та пологів у жінок старшого репродуктивного віку на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» виявлено, що 60% вагітних пізнього репродуктивного віку мають екстрагенітальну патологію, яка ускладнює перебіг вагітності та пологів. У них переважали порушення жирового обміну, особливо у групі жінок 40–46 років (51,8%), порівняно з вагітними групи 35–39 років (27,4%). Також у вагітних 40–46 років переважали захворювання травного тракту (28%), сечовивідної системи (22%), що разом із порушенням жирового обміну, гіперліпідемією обтяжує перебіг гестації та призводить до підвищення частоти преєклампсії у таких вагітних.

Частота оперативного розродження у цього контингенту жінок є стабільно високою і становить у середньому 68,4%, що збігається з даними світової літератури.

На тлі зменшення загальної кількості пологів за останні 5 років та збільшення кількості вагітних, які народжують після 35 років, актуальною залишається необхідність оптимізувати антенатальний догляд за цією категорією вагітних, враховуючи соматичну патологію і високу частоту у них акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, пізній репродуктивний вік, акушерські ускладнення, екстрагенітальна патологія, ожиріння, екстракорпоральне запліднення.

Late reproductive age and obesity as a basis for obstetric and perinatal complications (Literature review and results of own research)

I. Zhabchenko, O. Sudmak, O. Bondarenko, T. Kovalenko, I. Lishchenko

In recent years, there is an increased number of reports on pregnancy and the first birth of women over 40 years and even 50 years in literature. Nowadays, the desire and opportunity to give birth to a child for the first time or again appeared in patients whose age has not leaved them a chance a decade ago. The tendency to increase the number of «late» pregnancies and births, which has become an objective reality of modern obstetrics, has significantly changed the attitude to this issue among doctors and in society as a whole. It is generally accepted that with increasing biological age, the number of diseases of the reproductive system increases that directly affects the possibility of pregnancy in a negative way.

Retrospective studies of pregnancy and childbirth in women of older reproductive age on the basis of SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after Academician OM Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine» we found that 60% of pregnant women of late reproductive age had extragenital pathology that complicated the course of pregnancy and childbirth. The pathologies were mainly disorders of fat metabolism, especially in the group of women 40–46 years (51.8%) compared with the group of 35–39 (27.4%). Diseases of the gastrointestinal tract (28%), urinary system (22%) were also predominant in the group 40–46 years that together with disorders of fat metabolism and hyperlipidemia aggravated the course of pregnancy and increased the incidence of preeclampsia in older pregnant women.

The frequency of operative delivery in this group of women was consistently high and averaged at 68.4% that coincides with the data of world literature.

Following a decrease in the total number of births over the past 5 years and an increase in the number of pregnant women after 35 years with somatic pathology and high frequency of obstetric and perinatal complications, it is essential to optimize the antenatal care for this category of pregnant women.

Keywords: pregnancy, late reproductive age, obstetric complications, extragenital pathology, obesity, in vitro fertilization.

Поздний репродуктивный возраст и ожирение как основа для акушерских и перинатальных осложнений (Обзор литературы и результаты собственных исследований)

И.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, Е.Н. Бондаренко, Т.Н. Коваленко, И.С. Лищенко

За последние годы в мировой научной литературе все чаще можно встретить сообщения о беременности и первых родах у женщин старше 40 лет и даже 50 лет. Сегодня желание и возможность впервые или вновь родить ребенка появились у пациенток, чей возраст раньше не оставлял им шанса. Тенденция к увеличению числа поздних беременностей и родов стала объективной реальностью современного акушерства и значительно изменила отношение врачей и общества в целом к данной проблеме. Общеизвестным является факт, что с увеличением биологического возраста растет количество заболеваний репродуктивной системы. Это непосредственно негативно влияет на возможность наступления и вынашивания беременности.

На основании проведенных ретроспективных исследований течения беременности и родов у женщин старшего репродуктивного возраста на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» выявлено, что 60% беременных позднего репродуктивного возраста имеют экстрагенитальную патологию, которая осложняет течение беременности и родов. У них преобладали нарушения жирового обмена, особенно в группе женщин 40–46 лет (51,8%), по сравнению с беременными группы 35–39 лет (27,4%). Также у беременных 40–46 лет преобладали заболевания пищеварительного тракта (28%), мочевыводящей

системи (22%), що в поєднанні з порушенням жирового обміну, гиперліпидемією отягощає течення гестації і приводить до підвищенню частоти преєклампсії у таких вагітних.

Частота оперативного родорозрешення у цього контингенту жінок стабільно висока і становить в середньому 68,4%, що відповідає даним світової літератури.

На фоні зменшення загальної кількості народжень за останні 5 років і збільшення кількості вагітних, які народжують після 35 років, актуальною залишається необхідність оптимізувати антенатальний догляд за цією категорією вагітних, враховуючи соматичну патологію та високу частоту ускладнень акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, пізній репродуктивний вік, акушерські ускладнення, екстрагенітальна патологія, ожиріння, екстракорпоральне запліднення.

Актуальність проблеми репродуктивного здоров'я зумовлена, перш за все, неухильним зростанням захворюваності у жінок репродуктивного віку. Демографічна ситуація в Україні в останні роки вкрай негативна: смертність населення переважає над народжуваністю; населення України скорочується на 25 тис. осіб щомісяця [23].

За останні 5 років населення України зменшилось на 3 млн осіб (у 2014 році було 45,4 млн осіб, у 2018 році – 42,4 млн осіб). Кожна п'ята подружня пара не може самостійно зачати дитину – це становить 20%, що є дуже високим показником. На думку експертів ВООЗ, рівень безплідності в країні, що сягає 15%, вже є критичним, оскільки призводить до погіршення демографічних показників.

Серед населення України, де частка жінок фертильного віку становить 12,5 млн, приблизний показник безплідних пар близько 2 млн. За останні 5 років кількість пологів зменшилась на 40% як за рахунок тимчасової окупації частини території України, так і за рахунок міграції населення країни [7].

За останні роки у світовій науковій літературі і засобах масової інформації все частіше можна зустріти повідомлення про вагітність і перші пологи у жінок віком понад 40 і навіть 50 років.

Давно залишилися позаду той час, коли першовагітним, старшим за 30 років, ставили діагноз «перші пізні пологи», а факт вагітності жінки пізнього репродуктивного віку розглядався, скоріше, як помилка в питанні планування сім'ї. Сьогодні бажання і можливість вперше або знову народити дитину з'явилися у пацієнток, чий вік раніше не залишав їм шансу.

Безумовно, тенденція до збільшення числа пізньої вагітності і пологів, що стала об'єктивною реальністю сучасного акушерства, значно змінила ставлення до цієї проблеми серед лікарів і в суспільстві у цілому. Водночас, зі збільшенням тривалості життя у сучасному суспільстві нагальною постала проблема якості життя жінок старшої вікової групи. Відомо, що фертильність жінок після 40 років нижча на 50%, ніж в осіб віком до 35 років. Якщо жінці пізнього репродуктивного віку все таки вдається завагітніти, то для неї ймовірно є більш несприятливий перебіг вагітності, ніж у молодших жінок [18].

Одночасно відчутно зменшується кількість молодих вагітних і загальна кількість пологів. Значно «старішають» перші вагітності та перші пологи. Усе це призводить до істотного зростання частоти акушерських, екстрагенітальних ускладнень, застосування абдомінального способу розродження та, зрештою, гінекологічної і соматичної захворюваності жінок [11].

Вагітні пізнього репродуктивного віку – ПРВ (35–49 років) належать до групи підвищеного ризику щодо акушерсько-гінекологічної патології. Серед них велика питома вага первісток, що страждали в анамнезі на гінекологічні захворювання, невиношування вагітності, первинну або вторинну безплідність [9].

Найбільш сприятливим для дітонородження є вік жінки з 18 до 35 років. Періодом «фізіологічної незрілості» вважається вік до 18 років, коли тільки формуються основи способу життя, стиль поведінки, що буде у подальшому визначати фізичне і психічне здоров'я. Іншим, не зовсім сприятливим періодом для народження дитини є вік понад 35 років, коли у більшості жінок відзначаються зниження репродуктивної функції, несприятливий перебіг вагітності. Перебіг вагітності і пологів залежить від багатьох факторів, серед яких важливе значення має вік пацієнтки.

Уже не перший рік дані світової літератури відображають тенденцію до збільшення кількості жінок, що реалізують дітородну функцію після 35 років [19].

Багатьма авторами пізній вік породіллі розглядається як самостійний фактор високої частоти ускладнень як для матері, так і для дитини [20].

У всьому світі зростає кількість жінок, чий вік на момент перших пологів становив 35 років і більше [16]. У країнах Європи вперше народжують раніше у Болгарії, Румунії, Естонії, Латвії, Польщі – у 25–27 років, пізніше – в Італії, Іспанії, Швейцарії, Греції – у 30–31 рік [26]. Суспільні оцінки явища пізнього материнства в Європі теж різні. Під час Європейського соціального дослідження 2012 року респондентів запитували: «З якого віку, на ваш погляд, жінка є надто старою для народження першої або другої дитини?». На думку респондентів, такий вік становить у середньому 41,6 року, варіюючись від 39,1 року в Угорщині до 43,8 року в Австрії. В Україні цей показник дорівнює 42 рокам. 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, Греції, Ірландії. Відчутно менше, ніж в інших європейських країнах, в Україні народжують у віці 45–49 років – у середньому дві жінки на 10 тис., тоді як у Греції цей показник становить 15, в Ірландії – 13, в Італії – 11 [36].

Загальноновизнаним є факт, що у міру збільшення біологічного віку зростає число супутніх захворювань генітальної етіології, що безпосередньо негативно впливає на ймовірність настання вагітності і на можливість її виношування та розродження [27].

Вища частота соматичної патології негативно впливає на перебіг гестаційного процесу у цих жінок. Однак сьогодні пологи у віці понад 40 років стають об'єктивною реальністю сучасного акушерства [32]. Вік 42 роки визначено як критичний для зачаття, хоча відхилення в той чи інший бік можуть бути істотними [10, 43].

На думку деяких авторів, жінки віком 40–50 років становлять 30% від кількості жінок репродуктивного віку, багато з них здійснюють активну професійну діяльність і вирішують питання сімейно-шлюбних відносин. Хоча частота овуляції і статевих контактів до 45 років і більше знижується, однак у частини жінок може підвищуватися сексуальність [9]. Серед вагітних, які народили у віці понад 35 років, переважають жінки, які пізно взяли перший шлюб або вступили до повторного шлюбу, а також самотні особи, які вирішили створити неповну сім'ю [17].

Вагітність у пізній репродуктивний період рідко буває запланованою. Небажана вагітність у жінок віком понад 40 років є значним ризиком як для матері, так і для плода і часто буває психологічно і соціально неприйнятною [28]. Однак більшість жінок ПРВ (85,8%) вважають наявність дітей обов'язковою умовою для створення міцної сім'ї. При цьому більше половини з них (58,0%) хотіли б мати двох дітей, 22,8% – одну дитину і тільки 14,6% – трьох дітей і більше [42].

Необхідно відзначити, що сьогодні основними причинами звернень для відновлення фертильності у пременопаузі є: загибель дітей, пізній або повторний шлюб, безплідність або невиношування вагітності, оваріоектомія у молодому віці, соціально-економічні фактори. Використання методів допоміжної репродукції і популяризація їх сприяють збільшенню числа випадків екстракорпорального запліднення у ПРВ [31].

З іншого боку, висока частота хромосомно-аномальних яйцеклітин у жінок ПРВ може бути зумовлена поступовим накопиченням аномалій у яйцеклітинах при впливі різноманітних факторів зовнішнього середовища [4].

Так чи інакше, доведено, що ризик народження дитини з синдромом Дауна та іншими хромосомними аномаліями різко підвищується разом з віком матері (для 20-річних – 1 випадок на 1923 пологів, для 35-літніх – 1 на 365, а для 40-літніх – це вже 1 випадок на 109–100 пологів). Триразово збільшується ризик народження дитини з аутизмом, особливо у подружніх пар, які перебувають у пізньому репродуктивному періоді [40].

Вважають, що вагітність у ПРВ частіше є патологічною. При цьому індукована вагітність перебігає у I триместрі більш несприятливо порівняно зі спонтанною [17]. Протягом II і III триместрів індукована і спонтанна вагітності суттєво не відрізняються, а щодо ускладнень стосовно прееклампсії та анемії індукована вагітність перебігає більш сприятливо [12]. Проте з віком частота акушерських ускладнень підвищується незалежно від того, настала вагітність самотійно або за допомогою методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Після 40 років різко зростає ризик материнської смертності: у віці 40–49 років він у 4 рази вищий, ніж у 20–29 років. Показник перинатальної смертності подвоюється при збільшенні віку матері у 2 рази [6]. За даними вибіркового досліджень, здоров'я жінок ПРВ та у пременопаузі значно порушено попереднім періодом і сучасними умовами життя [1].

Вагітність і пологи у ПРВ перебігають на тлі екстрагенітальної патології, яку реєструють у 60% випадків, причому у 2/3 пацієнток ця патологія має хронічний характер [19, 20]. Даний контингент пацієнток належить до групи ризику щодо ішемічної хвороби серця, інфарктів, які можуть розвинути під час вагітності та пологів, у післяпологовий період або через кілька років [17].

Перебіг вагітності у ПРВ зумовлює виникнення високого ризику щодо невиношування, гестаційного діабету, вроджених аномалій розвитку плода, плацентарної дисфункції, післяпологових кровотеч, прееклампсії, народження дітей з низькою масою тіла [24, 39].

Жінки ПРВ і у період пременопаузи при бажанні народити дитину повинні планувати вагітність завчасно, позаяк вони належать до групи пацієнток, у яких непланована вагітність може призвести до несприятливих наслідків: абортів, появи та прогресування супутньої патології, інвалідизації, погіршення якості життя та підвищення ризику репродуктивних втрат, материнської та перинатальної загибелі [28]. Необхідний ретельний моніторинг стану їхнього здоров'я протягом всієї вагітності [17].

При відкладеному дітонародженні після 35 років свій негативний відбиток на стан здоров'я жінки залишають:

- високий рівень стресових навантажень у сучасному світі (інтелектуальні та емоційні навантаження, економічна нестабільність, існування в умовах військового конфлікту);
- скорочення оваріального резерву;
- наявність хронічного ендометриу та зниження/відсутність його рецептивності; відсутність чіткої двофазності менструального циклу;
- наявність абортівного анамнезу, запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), ендометріозу, соматичної патології (ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, гіпертензивні розлади тощо) [13, 33].

Окрім питання – стан оваріального резерву (ОР) у жінок старшого репродуктивного віку. ОР – 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 – ПП (кількість примордіальних фолікулів у яєчниках

дівчинки на момент становлення менструальної функції) – близько 300 тис.; швидкість зменшення кількості примордіальних фолікулів у яєчниках – витрачання на овуляцію та атрезію: подвоюється при скороченні ПП до 25 тис. фолікулів (вік 37,5 року є критичним віком для репродукції).

Отже, вік пацієнтки визначає її ОР. Так, реалізація максимального числа яйцеклітин біологічно запрограмована на третє десятиріччя життя жінки. У 20–30 років зачаття відбувається з мінімумом проблем, до 40 років – фертильними залишаються лише 50% жінок, а після 43 років – різко знижена або відсутня здатність до самотійного зачаття [13, 25, 33].

Негативний вплив на ОР спричиняють і різного роду інтоксикації (інтенсивне паління, вживання токсичних речовин, професійні чинники). Не можна не враховувати й ятрогенні чинники (операції, хіміо- та променева терапія), хронічні запальні захворювання малого таза (трубно-перитонеальний чинник безплідності, порушення кровообігу в яєчниках, автоімунні пошкодження тканин, порушення гормонорецепції у тканинах яєчників) [27, 29].

Вікові перетворення паралельно впливають як на гормонопродукувальні, так і на опорні тканини яєчника, спричинюючи в архітектоніці цього органу певну структурну дезорганізацію. Проблема передчасного виснаження ОР, а також можливість відновлення запасу герміногенних клітин у постнатальний період є актуальною на сьогодні у зв'язку з тим, що багато жінок ПРВ стикаються з ситуацією неможливості зачаття [29].

Відповідно до думки низки дослідників, підрахунок кількості антральних фолікулів є найбільш точним методом оцінювання ОР. Сьогодні обговорюється роль біопсії яєчників як методу визначення ОР. Дослідники вважають, що зменшення абсолютної кількості зародкових елементів, зникнення частини гормонопродукувальних структур яєчника супроводжується певною внутрішньоорганною компенсаторною реакцією збережених елементів [30].

Хірургічні втручання на органах малого таза також можуть негативно вплинути на їхній стан, у тому числі й на функціональний стан яєчників та їхній ОР (кістектомії, лікування при СПКЯ – знижують фертильність; операції на маткових трубах, апендектомія – за рахунок порушення кровообігу в органах малого таза та можливості розвитку слизових процесів).

Обговорюючи проблеми відкладеного дітонародження, не можна не приділити уваги й ролі ендометрія в реалізації репродуктивних планів жінок ПРВ. Слід нагадати, що рецептивність ендометрія (здатність сприйняття заплідненої яйцеклітини) є максимальною під час «вікна імплантації»: на 6–8-й день після овуляції. Але навіть за фізіологічних умов близько 40% бластоцист, що потрапили до матки, не знаходять необхідних умов та гинуть. Тут ключовою умовою зрілості ендометрія є чітка двофазність менструального циклу (здатність до регулярного оновлення слизової оболонки матки). Якщо розвивається недостатність лютеїнової фази (НЛФ), ендометрій, що виріс та адекватно розрісся у I фазу менструального циклу, не може піддатися секреторним змінам, необхідним для імплантації, при недостатності прогестерону [13, 33].

Механізми травми слизової оболонки матки (аборти, вишкрібання, діагностичні дії) запускають патогенез хронічного ендометриу (ХЕ) (рідко – асептичного, частіше – асоційованого з полімікробною інфекцією). У базальному та функціональному шарах ендометрія формуються інфільтрати (скупчення лейкоцитів та лімфоцитів) навколо залоз та судин. У стромі прогресують фіброзні зміни, у стінках спіральних артерій склеротичні клітини задіяють тканини втрачають прогестеронові рецептори (не реагують на прогестерон навіть за його достатньої кількості), порушуються тонкі міжклітинні контакти та механізм формування піноподії (специфічних органел-виростів на поверхні епітелію у формі «ніжок», що є необхідними для успішної імплантації бластоцисти). При цьому можуть формуватися синехії (синдром Ашермана). При

тривалому перебігу ХЕ пошкоджена слизова оболонка матки втрачає рецептивну здатність, стає тоншою, не відповідає на гормональні стимули, що призводить до безплідності або значного відсотку ранніх репродуктивних втрат [13, 21].

Іншими гормонозалежними станами матки як причинами інфертильності можуть бути гіперплазія ендометрія, поліпоз ендометрія, лейоміома матки, внутрішній ендометріоз. Усі ці гормонозалежні стани єднає те, що вони пов'язані з порушеною гормонорецепцією на рівні органів-мішеней.

Отже, зважаючи на велике розмаїття причин порушень фертильності у жінок ПРВ, у якості первинної профілактики порушень репродукції є попередження абортів як засобу збереження здатності до дітонародження.

Відомо, що наявність абортів в анамнезі збільшує вірогідність безплідності в 1,6 разу. Серед безплідних пар у 53,4% спостережень причиною була саме жіноча безплідність; 50% цих жінок мали абортів в анамнезі [14]. Отже, найефективніший засіб профілактики абортів та їхніх наслідків – широке інформування жіночого населення щодо шкідливості переривання вагітності та можливостей сучасних методів контрацепції (слід інформувати жінок, що, окрім КОК, інші методи не зупиняють витрачання 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 ПРВ до найкращого планування бажаної вагітності та проведення їм преградарної підготовки за сучасними принципами [13, 33].

На сьогодні залишаються практично не вивченими механізми невиношування, передчасних пологів, прееклампсії, пов'язані з ендокринним статусом при пізній вагітності, а також вплив катехоламінів й інших моноамінів на перебіг вагітності у ПРВ [13, 37, 38].

Установлено, що нейроендокринна регуляція репродуктивної системи здійснюється гіпоталамо-гіпофізарною системою, нейроендокринні зв'язки – хімічними медіаторами: моноамінами, амінокислотами і нейропептидами. Амінокислоти і моноаміни (ацетилхолін, серотонін, катехоламіни) розцінюються як швидкодіючі нейротрансмітери. Нейропептиди (ГнРГ, ТРГ, кортикотропін-рилізінг-гормон – КРГ) діють повільно, але триваліше. Катехоламіни справляють гальмівний ефект на ГнРГ. ГнРГ продукується ембріоном і епітелієм маткових труб і регулює процеси запліднення, раннього розвитку та імплантації ембріона у період розвитку «вікна імплантації» в ендометрії, що містить рецептори до ГнРГ [35]. Рецептивність ендометрія контролюється стероїдами.

Імплантація бластоцисти включає 2 етапи: адгезію і децидуалізацію строми ендометрія. Після адгезії починається стадія інвазії трофобласта (8-й день імплантації). За допомогою металопротеази трофобласт проникає між клітинами до строми. Інсуліноподібний фактор росту (ІПФР) – найважливіший фактор росту трофобласта. Для успішної імплантації важливий баланс між Th1- і Th2-відповідями, при цьому надмірне продукування прозапальних цитокінів порушує інвазію трофобласта і затримує розвиток плаценти [5]. Діагностика ранньої плацентарної недостатності (РПН) у вагітних ПРВ з екстрагенітальною патологією є однією з кардинальних проблем практичної охорони здоров'я [2].

Стероїдогенез під час вагітності – це єдина гормональна система «мати-плацента-плід», яка працює на взаємодії органів матері і плода, включаючи в себе плаценту, кору надниркових залоз плода, печінку плода (джерело холестеролу у крові плода, містить 16-гідроксилази), кору надниркових залоз матері (продукує ДЕА, кортизол), печінку матері (джерело холестеролу, попередника прогестерону) [35]. Дослідження гормональних параметрів при вагітності у пізній репродуктивний період (ПРП) має важливе значення.

Велику увагу приділяють прогестерону (Pr) у контексті збереження вагітності і в процесі пологів. Антагоністом дії прогестерону є кортизол (К), який конкурує з прогестероном у регуляції гена КРГ. Кортизол блокує активність простагландиндегідрогенази (PGDH) у плаценті і хоріоні, посилюючи секрецію простагландинів. Вплив кортизолу на активність PGDH може бути усунуто застосуванням прогестерону завдяки конкурентній дії останнього з рецепторами глюкокортикоїдів. Однак деякі автори відзначають зниження рівня кортизолу при прееклампсії [22].

Відзначено, що пептидні гормони гіпофізу пролактин і плаценти плацентарний лактоген відіграють регуляторну роль у функціонуванні плацентарної системи, а стероїди плацентарної системи (ДЕАС, E₃, E₂, кортизол) за принципом зворотного зв'язку регулюють синтез пролактину і плацентарного лактогену [35].

Роль катехоламінів у формуванні прееклампсії не викликає сумнівів [15]. Деякі автори відзначили підвищений рівень адреналіну, норадреналіну, ангіотензину II при прееклампсії і встановили, що використання транскраніальної електростимуляції у комплексному лікуванні прееклампсії обмежує надмірний ріст адренкортикотропного гормону, підвищує знижений при прееклампсії рівень кортизолу. Однак питання регуляції катехоламінів у жінок ПРВ залишаються невирішеними [22].

У пременопаузі у гормональному статусі відбуваються певні зміни, пов'язані зі збільшенням рівня гонадотропінів, за відсутності стимуляції стероїдогенезу в яєчниках переважає атрезія фолікулів, посилюється апоптоз [8]. Вважають, що прееклампсія – прерогатива людини, у тварин прееклампсії не спостерігається. При цьому у деяких сучасних дослідженнях вивчено експериментальні моделі порушення мікроциркуляції плаценти щурів, проте у них не відображено ПРП. Моделі розвитку ранньої плацентарної недостатності на тлі впливу глюкокортикоїдів (антагоністи прогестерону і активатори PGDH, підвищення КРГ), катехоламінів (інгібітори ГнРГ) залишаються практично не вивченими. Суперечливість патогенетичних аспектів, відсутність адекватних прогностичних маркерів розвитку патології вагітності у ПРП вимагає подальшого вивчення.

Подальші дослідження можуть сприяти розширенню уявлень про патогенетичні механізми патології вагітності у ПРП, визначити негативні предиктори ускладнень, сформулювати групи ризику і розробити принципи профілактики можливих ускладнень вагітності у жінок ПРВ.

Отже, жінки ПРВ і у період пременопаузи, насамперед, належать до групи ризику щодо виникнення ускладнень вагітності, входять до групи ризику щодо материнської і перинатальної смертності [34]. Це певна когорта вагітних, для якої слід створити спеціальну програму з охорони репродуктивного здоров'я.

Стан новонароджених тісно пов'язаний зі станом репродуктивного здоров'я матері. Медичні і соціальні аспекти репродуктивного здоров'я молоді стали особливо актуальними в останні роки у зв'язку із загостренням проблеми якісного і кількісного відтворення населення, а також зі значущим погіршенням характеристики здоров'я матерів і їхніх дітей. Ранні (до 19 років) і пізні (після 35 років) пологи чинять несприятливий вплив на здоров'я жінки і дитини. Стан здоров'я і розвиток суспільства багато в чому визначаються рівнем популяційного здоров'я жінок, які становлять значну частину у структурі населення, справляють значущий вплив на здоров'я нації в цілому і формують її культурний, інтелектуальний, виробничий і репродуктивний потенціал. Пізні пологи також є медичною і соціальною проблемою. Сприятливий перебіг вагітності спостерігається лише у 5% 40-річних жінок.

Установлено, що вагітність у сорокарічних першовагітних і старших може перебігати більш тяжко, ніж у віці, сприятливого для дітонародження. Вагітні ПРВ схильні до більшого ризику виникнення таких ускладнень, як артеріальна гіпертен-

зія, гестаційний діабет, невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, у них відзначено високий відсоток оперативних пологів. Частота випадків генетичної патології і вад розвитку плода під час вагітності після 40 років є значно вищою, ніж серед жінок сприятливого репродуктивного віку [41]. Отже, вагітність у першороділь ПРВ є серйозною проблемою.

Безумовно, на сьогодні уточнення особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок ПРВ, а також дослідження стану новонароджених у даного контингенту жінок є одним з найбільш актуальних напрямків сучасного акушерства.

У зв'язку із зазначеним вище проведено клініко-статистичний аналіз 432 історій пологів жінок ПРВ, які народили після 35 років протягом 2014–2018 рр. в акушерських клініках ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». У віці 36–40 років зафіксовано 83,3% пологів, 41–46 років – 15,9% пологів. Уперше народжували 38,2% жінок.

Виявлено, що кількість пологів у жінок ПРВ збільшилася і становила: 12,9% – у 2014 році, 14,2% – у 2015 році, 16,5% – у 2016 році, 18,4% – у 2017 році, 18,5% – у 2018 році від загальної кількості пологів, що узгоджується з даними літератури [20]. Цікавим також є той факт, що збільшується кількість вагітних 40–46 років, яких у 2014 році було 2,9%, порівняно з 5,3% у 2018 році. Тобто за досліджуваній час (5 років) частота народжуваності у віці після 40 років зростає майже у 2 рази. Також збільшилась кількість першовагітних серед жінок ПРВ з 19,6% у 2014 році до 38,2% у 2018 році.

Аналіз історій виявив збільшення кількості випадків ЕКЗ у жінок ПРВ. Так, якщо у групі вагітних 35–39 років кількість ЕКЗ становила 5,8%, то у віці 40–46 років – у 20,6%, тобто у кожній четвертій жінки вагітність була наслідком використання ДРТ.

У зв'язку зі збільшенням кількості жінок, у яких вагітність є наслідком використання ДРТ, зростає і частота гінекологічної захворюваності у них. Однією з причин розладів репродуктивної функції у структурі гінекологічної захворюваності жінок є запальні захворювання жіночих статевих органів. Урогенітальні інфекції у жінок призводять до запальних захворювань органів малого таза, а також негативно впливають на внутрішньоутробний розвиток плода, результат пологів і перебіг післяпологового періоду.

Серед гінекологічних захворювань в обстежених жінок віком понад 35 років переважають хронічні запалення органів малого таза, які спостерігалися у 19,6% жінок у віці 35–39 років та у 31,6% жінок у віці 40–46 років. Дисплазію шийки матки реєстрували у 45,1% жінок, лейоміому матки у групі жінок 40–46 років – у 38,1%, у групі 35–39 років – у 17,6%. ПМЦ визначали у 33,3%, безплідність у групі 40–46 років – у 26,6% жінок. Обтяжений гінекологічний фон зумовлює ускладнений перебіг вагітності у жінок ПРВ.

Слід відзначити, що у ПРВ переважали порушення жирового обміну, особливо у групі жінок 40–46 років, у яких ожиріння сягало 51,8%, порівняно з вагітними 35–39 років, у яких цей показник був 27,4%. Також у вагітних 40–46 років переважали захворювання травного тракту (28%), а також сечовивідної системи (22%), що разом із порушенням жирового обміну, гіперліпідемією обтяжує перебіг вагітності та призводить до підвищення частоти розвитку преєклампсії у «літніх» вагітних.

Найбільш високий відсоток ожиріння спостерігається у вагітних з ЕКЗ і сягає у групі жінок 40–46 років 76,9%, що узгоджується з даними літератури [3]. У структурі екстрагенітальних захворювань у ПРВ особливе значення мають захворювання серцево-судинної системи (ССС), які діагностували у 24% жінок у віці 40–46 років та в 11,1% жінок у віці 35–39 років. Захворювання ССС негативно впливають на матково-плацентарний гомеостаз, що призводить до збільшення кількості таких ускладнень вагітності, як плацентарна дисфункція,

преєклампсія, переносування вагітності. Зі збільшенням віку вагітної підвищується ризик аномалій прикріплення плаценти, передчасного відшарування плаценти, кровотечі у ранній післяпологовий період, особливо у жінок, що народжують повторно. Це узгоджується з даними нашого дослідження [3].

Плацентарну дисфункцію виявлено у 26,7% вагітних, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 7,1%, гострий дистрес плода внаслідок плацентарної дисфункції – у 16,6%, що було одним із головних показань до екстреного розродження шляхом кесарева розтину. У зв'язку з великим відсотком ускладнень вагітності і пологів жінкам ПРВ виконують кесарів розтин у 46–50% випадків. Це, на жаль, призводить до більш високого ризику виникнення післяопераційних ускладнень порівняно з більш молодими пацієнтками.

Аналіз перебігу пологів виявив, що частота оперативного розродження у жінок ПРВ за останні 5 років зростає. Так, у 2014 році розродження шляхом кесарева розтину було виконано у 38,9% випадків, а у 2018 році цей показник становив 68,4%. Вікові особливості організму накладають відбиток на причину застосування кесарева розтину, отже, головними показаннями були такі:

- слабкість пологової діяльності – 14,2%,
- гострий дистрес плода внаслідок плацентарної дисфункції – 16,6%,
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 7,1%.

Показаннями до проведення планового кесарева розтину були неправильне положення плода та великий інтергенетичний інтервал (18,1%), а також наявність рубця на матці внаслідок попереднього кесарева розтину (22,2%).

Слід звернути увагу, що така частота оперативного розродження у 2017 році спричинена більшою кількістю ускладнень, отже, показник кесарева розтину був найвищий за всі 5 років спостереження за рахунок поєднаної соматичної патології, ожиріння, гінекологічних захворювань (лейоміома матки – 27,9%), а також плацентарної дисфункції (26,7%), багатоводдя (19,7%) і маловоддя (18,6%). Натомість показники частоти кесарева розтину у 2018 році наближені до показників 2014 року за рахунок свідомого раннього взяття на облік, а також у половини жінок показанням стало наявність рубця на матці після попереднього кесарева розтину та відмова від вагінальних пологів.

Усього 432 жінки народили 451 дитину, з них – 17 двох, 1 трійня, зафіксовано 5 випадків антенатальної загибелі плода. Отже, перинатальна смертність становила 11,08%. Живими народилися 446 дітей: 222 дівчинки та 224 хлопчики. Оцінка за шкалою Апгар у дітей в основному відповідала нормі та була у більшості випадків вище 7 балів наприкінці 1-ї хвилини і через 5 хв з моменту народження. Задовільний стан при народженні в усіх групах мали 377 (84,5%) новонароджених, у решти дітей діагностували асфіксію легкого або високого ступеня тяжкості. Оцінку за шкалою Апгар менше ніж 7 балів мали 69 (15,5%) новонароджених.

Отже, за останні 5 років наших спостережень встановлено збільшення кількості вагітних ПРВ на тлі зменшення кількості молодих вагітних і загальної кількості пологів.

Усе це призводить до істотного зростання частоти акушерських, екстрагенітальних і перинатальних ускладнень, застосування абдомінального способу розродження та, зрештою, гінекологічної і соматичної захворюваності жінок.

Утім, ця негативна тенденція має світовий масштаб, і українські лікарі жодним чином не можуть на неї вплинути. У зв'язку з цим неухильно буде збільшуватися кількість жінок, які народжують після 35–40 років, і, безумовно, тільки комплексний підхід до цієї проблеми дозволить її всебічно вивчити та розробити необхідні алгоритми антенатального спостереження даного контингенту жінок.

Сведения об авторах

- Жабченко Ирина Анатольевна** – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-90-81 <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>
- Сюдмак Ольга Романовна** – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8 <https://orcid.org/0000-0001-7310-6429>
- Бондаренко Елена Николаевна** – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (050) 656-92-36 <https://orcid.org/0000-0001-7891-4492>
- Коваленко Тамара Николаевна** – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8 <https://orcid.org/0000-0001-7999-7066>
- Лищенко Инесса Сергеевна** – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8 <https://orcid.org/0000-0002-0124-765X>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Андриенко О.А. Исследование тревожности у беременных женщин разных возрастных групп / О.А. Андриенко // Международный научный журнал «Символ Украины». – 2016. – № 5. – С. 224–225.
- Аржанова О.Н. Плацентарная недостаточность: Учебно-методическое пособие / О.Н. Аржанова, Н.Г. Павлова, М.С. Зайнулина, А.В. Колобов // Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л. – 2008. – 32 с.
- Буткова О.И. Жабченко И.А., Коваленко Т.М. Акушерські та перинатальні ризики у жінок після 35 років. Дані ретроспективного аналізу історій пологів // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2019. – № 7–8 (128–129). – С. 26–31.
- Воскресенська С.В. Пренатальна діагностика хромосомної патології в групі вагітних старше 35 років / С.В. Воскресенська, О.В. Удалова, І.Л. Войцехович // Акушерство і гінекологія. – 2012. – № 5. – С. 54–56.
- Вчерашнюк С.П. Динамика уровня некоторых гормонов при использовании ТЭС-терапии в комплексном лечении гестоза / С.П. Вчерашнюк, А.Х. Каде // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 21–23.
- Гусева Е.В. Особенности материнской смертности женщин старшего репродуктивного возраста в Российской Федерации / Е.В. Гусева, О.С. Филиппов // Проблемы репродукции. Специальный выпуск. – 2009. – С. 12–15.
- Державна служба статистики України. За редакцією І.Є. Вернера. – К., 2018. – 241 с.
- Зенкина В.Г. Оценка овариального резерва у женщин в позднем репродуктивном периоде / В.Г. Зенкина, В.С. Каредина, О.А. Солдкова, А.О. Михайлов // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 4. – С. 85–86.
- Киселев А.М. Медико-социальная характеристика репродуктивного поведения женщин позднего фертильного возраста // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2010. – № 2. – С. 41–47.
- Колбая Т.Т. Беременность и роды у женщин различных возрастных групп // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук – 2011. – 24 с.
- Медведь В.І. Вступне слово наукового редактора журналу «Жіночий лікар». 2017; 3(71):6-7.
- Мишьева Н.Г. Лечение бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста / Н.Г. Мишьева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 8 (5). – С. 51–56.
- Маркевич В.В. Особливості медико-соціальної характеристики першороділеї різних вікових груп // Здоров'я жінчини. – 2017. – № 1 (107). – С. 91–93.
- Машина М.А. Оптимизация специализированной медицинской помощи бесплодной паре: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 172 с.
- Мозговая Е.В. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза: Метод. реком. / Е.В. Мозговая, О.Н. Аржанова; ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: изд-во Н-Л, 2008. – С. 5–6.
- Населення України за 2015 рік: Демографічний щорічник. – К.: Держ. служба статистики, 2016. – 80 с.
- Назаренко Т.А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишьева. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 208 с.
- Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Инф. письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
- Подзолкова Н. М. Беременность и роды у женщин старше 40 лет – объективная реальность современного акушерства / Н.М. Подзолкова, С.В. Назарова, В.А. Доскин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10 (1). – С. 44–50.
- Подзолкова Н.М. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста / Н.М. Подзолкова // Человек и лекарство. – Казахстан. – 2019. – № 12 (123). – С. 55–61.
- Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В.Е. Радзинский и др. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. – 80 с.
- Подзолкова Н.М. Изучение ультразвуковых особенностей миометрия и рецепции половых стероидов у беременных разных возрастных групп // Вестник Ивановской мед. академии. Спец. выпуск. – Иваново, 2011 – № 16. – С. 47–48.
- Романенко Т.Г. Репродуктивное здоров'я подружньої пари з уrogenітальними інфекціями в анамнезі (Огляд літератури). 2019; 4(140): 82-91.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 88 с.
- Рябинкина Т.С. 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.
- Стрельник О. Турбота як робота: материнство у фокусі соціології. Монографія / О. Стрельник. – «Критика», 2017.
- Сидельникова В.М. Невиношування вагітності: Керівництво для практикуючих лікарів / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ТОВ «Медичне інформаційне агентство», 2011. – 536 с.
- Сичинава Л.Г. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, Т.А. Колбая, Е.П. Озимковская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 8 (5). – С. 40–44.
- Сіліна Н.К. Дефіцитні стани в жінок пізній час прегравідарної підготовки до вагітності і їх корекція. Огляд міжнародних досліджень / Н.К. Сіліна, Г.М. Коваль, Т.Н. Сіліна // Слово про здоров'я. – 2019. – Випуск 19. Акушерство. <https://ozdorovvvia.com.ua/category/rozdzilii/akusherstvo-uk>
- 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.
- 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.
- Чижова М.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012.
- Чеботарева Ю.Ю. Патологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы) / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянникова // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – С. 20–23.
- 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.
- Шапкина Т.Е. Особенности течения беременности и родов у возрастных первородящих [Электронный ресурс] / Т.Е. Шапкина, Е.Н. Кириллова // Инновации в медицине и фармации. – 2016: материалы дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, 10 октября–17 ноября 2016 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. – Минск: БГМУ, 2016. – С. 429–431.
- Aksyonova S.Y. Advanced Vateral Age: the Case of Ukraine / S.Y. Aksyonova // Демографія та соціальна економіка. – 2014. – № 2 (22). – С. 62–64.
- 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.
- D'Anna R. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women / D'Anna R., DiBenedetto V., Rizzo P. // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – № 28, V. 6. – С. 440–442.
- Khoshnood B., Leridon H. Impact of maternal age on fecundity and women's and children's health. J Gynecology, Obstetrics and Reproduction (Paris) 2008; 37(8): 733-47.
- Montan S. Increased risk in the elderly parturient. Curr. Obstet. Gynecol. 2009; 19 (2): 110–12.
- Phelan J., Smith C., Broussard P. Amniotic fluid index assessment with four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation // J. Reprod. Med. – 1987. – Vol. 32. – № 7. – P. 540–542.
- Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age Schwangerschaft und Geburt bei Frauen ber 40 / Jahre A., Dietl S., Cupisti M. et al. // Zoller Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – № 75 (08). – P. 827–832.
- Ramachandran N., Sethuraman D., Nachimuthu V., Natrajan T. Obstetric and perinatal outcome of elderly mothers aged 35 years and above: a comparative study // Int J Res Med Sci. – 2015. – № 3 (1). – С. 214–219.

Статья поступила в редакцию 26.06.2020