

# ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 618.2-083

DOI <http://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-9>

*Т. П. Шаблій*

## ПРЕКОНЦЕПЦІЙНА ПІДГОТОВКА: ОГЛЯД ОСНОВНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ІЗ ДОКАЗОВОЮ БАЗОЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.2-083

*Т. П. Шаблій*

### ПРЕКОНЦЕПЦІЙНА ПІДГОТОВКА: ОГЛЯД ОСНОВНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ІЗ ДОКАЗОВОЮ БАЗОЮ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Представлений огляд основних рекомендацій із прекоцепційної підготовки з доказовою базою, а саме з обов'язкової нутритивної підтримки та сапліментатії фолієвої кислоти, йоду, заліза та, за показаннями, – вітаміну D, омега-3 поліненасичених жирних кислот, магнію та мелатоніну. Обґрунтовано персоніфіковану прекоцепційну підготовку, з урахуванням соматичного та гінекологічного статусу, індивідуальних ризиків, побудовою індивідуальної програми вступу до вагітності, для умовно-здорових жінок (стандартна), жінок з екстрагенітальною патологією і жінок із гінекологічною патологією, значущою для репродукції.

**Ключові слова:** прекоцепційна підготовка, плацентарна дисфункція, нутритивна підтримка, мікробіом.

UDC 618.2-083

*T. P. Shablii*

### PRECONCEPT PREPARATION: AN OVERVIEW OF THE MAIN EVIDENCE-BASED RECOMMENDATIONS

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

An overview of the main concepts of preconception preparation is presented, namely, mandatory nutritional support and supplementation of folic acid, iodine, iron and, if indicated, vitamin D, omega-3 polyunsaturated fatty acids, magnesium, and melatonin.

Personalized preconception preparation in practically healthy women (standard) alongside patients with extragenital pathology and women with gynecological pathology is substantiated, with the somatic and gynecological status, individual risks, which are significant for reproduction, taken account of. The need for consultations of a psychologist, a dentist, and an otorhinolaryngologist is noted.

Periconceptual care is substantiated. It includes one that is given in the early stages of biochemical and clinically coming pregnancy, up to 12 weeks, which potentially provides full-fledged gametes, implantation, placentation, embryogenesis and prevention of placental dysfunction and associated major obstetric syndromes, and in the long term, successful pregnancy, preservation of reproductive health, prevention of perinatal morbidity and formation of a positive pregnancy experience.

**Key words:** preconception preparation, placental dysfunction, nutritional support, microbiome.

**Вступ.** Згідно з епігенетичними дослідженням, теорією походження здоров'я та хвороб (DOHaD), несприятливе внутрішньоутробне середовище може призвести до незворотних наслідків упродовж усього життя дитини, підвищуючи сприйнятливості до хронічних дегенеративних захворювань (ожиріння, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинної патології) у пізньому віці [1; 2; 3]. Теорія «фетального програмування» виникла із прогностично-адаптивної моделі Баркера, згідно з якою плід програмує свій метаболізм і ендокринно-метаболічні зміни залежно від умов внутрішньоутробного життя [4].

Відкриття оксиду азоту – ендотеліального чинника релаксації кровоносних судин Р. Ферчготом у 1978 р. та фундаментальні праці І. Бросенса із 2011 р. з патології глибокої плацентатії лягли в основу сучасної теорії великих акушерських синдромів (далі – ВАС), або плацентасоційованих захворювань. Термін «ВАС»

запропонований G.C. Di Renzo та R. Romero у 2009 р. Станом натеper до ВАС відносять передчасні пологи та невиношування вагітності, прееклампсію, внутрішньоутробне обмеження росту плода, макросомію, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти та гестаційний діабет [5].

Ця патогенетично та клінічно різнорідна патологія (поліетіологічність) розвивається переважно на тлі плацентарної дисфункції з маніфестними системним запаленням, дисфункцією ендотелію, переважанням антиангіогенних факторів і характеризується тривалою доклінічною стадією, адаптивним характером клінічних проявів – до 24 тижнів, високою частотою порушень стану внутрішньоутробного плода. Отже, основа структурних, а в майбутньому і функціональних порушень плаценти закладається протягом першої та другої хвиль інвазії трофобласту, ремоделювання спіралеподібних артерій – із 3–4 тижня до 20–24 тижня гестації, а також залежить від якості гамет подружжя та якості ендометрію (сприйнятливості, рецептивності). Таким чином, стають зрозумілими основні компоненти здо-

рової вагітності: здорові гамети, здоровий ендометрій і повноцінна плацентація [2]. Тому саме підготовка до вагітності, ведення вагітності в ранні терміни гестації (до 12 тижнів) є вузловою точкою, коли закладаються успішні результати вагітності [6], спроби виправляти неякісні «стартові чинники», які існували на мить зачаття, імплантації та плацентації, є занадто запізними [7].

Тези про те, що плацента відіграє фундаментальну роль під час вагітності для зростання та розвитку плода, а її субоптимальна функція може призвести до тяжких наслідків у перші роки життя дитини, лягли в основу молодої науки – *нейроплацентології*, яка фокусується на вирішальній ролі плаценти в неврологічному розвитку плода та новонародженого [8; 9].

Комісія Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі – ВООЗ) з ліквідації дитячого ожиріння називає прекоцепцію однією із шести ключових стратегій, здатних розірвати порочне коло неінфекційних захворювань [10]. Глобальна стратегія ООН «Кожна жінка, кожна дитина» направлена на зміцнення політики та поліпшення допомоги найуразливішим прошаркам населення – жінкам і дітям у всьому світі [11].

Прекоцепційна (прегравідарна) підготовка або її західний аналог – *preconception care* (догляд до зачаття) – являє собою комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на підготовку пари до успішного зачаття, нормального перебігу вагітності та народження здорової дитини. Цілі ВООЗ в цій стратегії такі: покращити стан здоров'я жінок і подружніх пар до зачаття та сприяти зниженню впливу індивідуальних і екологічних чинників, які можуть зашкодити здоров'ю матері та дитини [12].

Рекомендації для осіб, які планують завагітніти, сягають стародавніх спартанців, які «наказували дівчатам вправлятися в боротьбі, бігу, метанні кілець і метанні дротика, щоб вони могли зачати плід у сильних і здорових тілах, дати йому змогу пустити міцніше коріння й отримати краще зростання» [13]. Система прекоцепційної підготовки відома з 1980 р. у США, а перикоцепційна допомога була впроваджена в Угорщині в 1984 р. і є допомогою, яка передуює заплідненню яйцеклітини, орієнтована на ведення подружжя на етапі планування вагітності, а також у ранні строки вагітності, яка настала. В Україні стратегія прегравідарної підготовки законодавчо розвивається із 2003 р. і перенесла кілька ренесансів. Чергове зростання інтересу до неї спостерігається останніми роками та пов'язано, по-перше, з пандемією SARS-CoV-2, по-друге, з війною в Україні. Стосовно пандемії SARS-CoV-2, доведені необхідність вакцинації, згідно з календарем щеплень – до настання вагітності, профілактики плацентарної дисфункції та нутритивної підтримки в цих хворих (Л. Воробей, 2023 р.). Медичні наслідки війни в Україні, окрім величезних людських втрат, інвалідності, забруднення навколишнього середовища, – це дія хронічного емоційного стресу, відсутність і брак медичної допомоги для хворих із коморбідністю, значне погіршення здоров'я населення загалом. Статистика демографічної ситуації в Україні невблаганна та погіршується. Кількість пологів за час війни у 2021–2022 рр. зменшилась

на 24,5% (В. Медвідь, 2023 р.), що на тлі негативного приросту населення може призвести до депопуляції населення України. Також відомо, що ООН у листопаді 2022 р. визнала Україну одним із лідерів з вимирання населення. Тому питання збереження репродуктивного здоров'я та фертильності – україні важливі на національному рівні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відповідно до «Політики прекоцепційної підготовки» ВООЗ, прекоцепційне консультування необхідно проводити всім жінкам репродуктивного віку на будь-якому плановому та позаплановому візиті до акушера-гінеколога, лікаря загальної практики або вузького спеціаліста, якщо пацієнтка не використовує надійної контрацепції або не проти випадкового настання вагітності. Необхідним є питання: «*Чи плануєте Ви завагітніти наступного року?*». Оптимальним для виношування вагітності є вік жінок 19–35 років. Сучасними дослідженнями визначено оптимальний строк прекоцепційної підготовки – 14 тижнів для жінок і 10 тижнів для чоловіків, у середньому для практично здорових пар – не менше 3 місяців.

Інтергенетичний інтервал (час від розродження до зачаття наступної дитини) – 2–5 років, після абортів на ранніх строках – 3–6 місяців, пізнього самовільного абортів  $\geq 1$  року, за повторних утрат вагітності на ранніх термінах відкладати зачаття не рекомендується [12–14].

Головні цілі прекоцепційної підготовки нині полягають у підвищенні живонародження та зниженні частоти та ризиків: уроджених вад розвитку та хромосомних аномалій плода; невиношування вагітності та передчасних пологів, а також рекомендована вакцинація.

На етапі прекоцепційного консультування головними завданнями є виявлення чинників ризику в потенційних батьків, мотивована усвідомлена підготовка пари до вагітності, санітарна освіта та пропаганда здорового способу життя, соціальна відповідальність подружжя за дотримання рекомендацій. Оптимізує це консультування видача роздрукованих рекомендацій у вигляді флаєрів, брошур, відкритих online-ресурсів для населення, з якими пара може ознайомитись у зручний час, телемедицина. Згодом, на етапах власне прекоцепції, з'являється можливість усунення чи зменшення впливу чинників ризику для оптимізації здоров'я подружжя, як запорука забезпечення «здоров'я» їхніх статевих клітин, а з ранніх строків біохімічної та клінічної вагітності – повноцінних умов для імплантації, плацентації, ембріогенезу. Отже, обгрунтованою є *перикоцепційна допомога*, яка охоплює підготовку до вагітності та продовжується в ранні строки біохімічної та клінічної вагітності, що настала, фактично з отримання позитивного тесту на вагітність – до 12 тижнів, коли наявна потенційна можливість впливу на гамети, імплантацію, плацентацію, ембріогенез і профілактику плацентарної дисфункції й асоційованих з нею ВАС, а в довгостроковій перспективі – отримання сприятливих результатів здорової вагітності, збереження репродуктивного здоров'я, профілактику перинатальної захворюваності і формування позитивного досвіду вагітності.

Дослідженню переваг і розвитку технологій телемедицини у прекоцепційній підготовці, веденні вагітності із 2001 р. присвячено щорічно приблизно 250 публікацій у світі (Di Renzo, 2023 р.). Її доступність для країн з високим і низьким рівнем доходу, зручність дозволяють проводити online-консультації, за допомогою мобільних додатків – проводити санітарну освіту майбутніх батьків, гормональний моніторинг цукру й інших гормонів, контроль ваги, артеріального тиску, ультразвуковий телемоніторинг плода, а саме ЄКГ, ФКГ, фетометрію, доплерометрію, а також кардіотокографію в динаміці.

Прекоцепційна підготовка включає низку стратегій:

1) заходи з вакцинації відповідно до календаря щеплень і віку жінки проти: дифтерії та правця ( $\geq 10$  років від останньої ревакцинації), гепатиту В (не щеплені раніше), краснухи (вік  $\leq 25$  років, не хворіли, не щеплені), кору (вік  $\leq 35$  років, не хворіли, не щеплені), SARS-CoV-2 (не щеплені двічі чи бустерною дозою) (В. Медвідь, 2023 р.);

2) медико-генетичне консультування. До речі, його ефективність становить 65–70%. Але воно є обов'язковим для всіх пар, що планують вагітність, з метою вибору мінімальної діагностичної програми та розрахунку індивідуального генетичного ризику (Американська спільнота акушерів-гінекологів (ACOG), Американська спільнота репродуктивної медицини (ASRM), 2019 р.);

3) використання збалансованих полівітамінно-мінеральних комплексів та фолатна профілактика вроджених вад розвитку плода (передусім, дефектів нервової трубки – ефективність 90%, серця – ефективність 40%), передчасних пологів і преєклампсії, а також когнітивних розладів, аутизму;

4) підготовка до планованої вагітності, включаючи питання контрацепції;

5) виявлення та модифікація чинників ризику (незбалансоване харчування, ожиріння або помірна вага (з розрахунком ІМТ), куріння, уживання алкоголю, наркотичних речовин, вплив факторів навколишнього середовища) і генетично зумовлених захворювань. Беручи до уваги вплив хронічного емоційного та вітального стресу воєнного часу, необхідне анкетування або психологічне (психометричне) тестування з консультацією медичним (перинатальним) психологом із психотерапією. У разі наявності суїцидальних думок, депресії – ведення психіатром;

6) профілактика, виявлення та лікування вогнищ хронічного запалення, інфекційних і неінфекційних захворювань, ЗПСШ, ВІЛ, туберкульозу та сифілісу. Зважаючи на нові дані про ідентичність мікробіому ротової порожнини, язика та мигдалин – мікробіому плаценти, необхідним є візит до стоматолога, отоларинголога, із санацією, за показаннями. Також необхідна консультація чоловіка урологом.

Складові частини стратегії будуть різнитися залежно від індивідуальних клінічних ситуацій. Тому обґрунтованим вважаємо розгляд прекоцепційної підготовки окремо для: а) умовно-здорових жінок – стандартна; б) жінок з екстрагенітальною патологією; в) жінок з гінекологічною патологією, значимою для репродук-

ції [14], з відповідним менеджментом. Актуальною натеper є *персоніфікована прекоцепційна допомога*, максимально індивідуалізована, з урахуванням індивідуальних ризиків, соматичного та гінекологічного статусу та побудовою індивідуальної програми вступу до вагітності. Це дозволяє підвищити її комплаєнтність, уникати поліпрагмазії та сприяти формуванню позитивного досвіду вагітності. На думку Т. Татарчук (2023 р.), можливі декілька варіантів пацієнт-орієнтованого підходу:

– *економ* – суто в межах доказових даних відповідно до діагнозу;

– *розширений* – послуговуватись гайдлайнами відповідно до пацієнтки;

– *інтегративний*, власне пацієнт-орієнтований.

Отже, для умовно-здорових жінок після оцінювання соціоекономічного статусу пари, анамнезу життя та сімейного анамнезу, можливих поведінкових ризиків, шкідливих умов життя, праці, фізичної активності, особливостей харчування, рекомендовано проведення бесід щодо здорового способу життя, харчування, профілактичний прийом фолієвої кислоти в дозі 400 мкг/добу (А) та йодиду калію в дозі 200 мкг/добу (А), йодованої солі, заліза в дозі 30 мг/добу у складі полівітамінно-мінеральних комплексів, а також корекцію виявлених шкідливих чинників за 3 місяці до зачаття, вакцинацію.

Стандартне прекоцепційне обстеження жінки охоплює:

– збирання анамнезу з акцентом на чинники ризику (хронічна екстрагенітальна патологія, спадкові хвороби, шкідливі виробничі умови, шкідливі звички, постійні медикаменти, трансфузії крові, профілактика Rh-ізоімунізації, алергічні реакції, перенесений ковід);

– визначення ІМТ, АТ, ЧСС;

– загальний аналіз крові, сечі, група крові, Rh-фактор, антитіла до ВІЛ, HCV, HBS-Ag, RW, Ig G та Ig M до вірусу краснухи, ТТГ, глюкоза, феритин (В. Медвідь, 2023 р.);

– гінекологічне обстеження зі скринінгом на інфекції, що передаються статевим шляхом, бакпосів виділень зі статевих шляхів з антибіотикограмою, Пап-тест, огляд і пальпація молочних залоз.

У жінок з екстрагенітальною патологією периконцепційна допомога повинна забезпечити контроль (медикаментозну компенсацію) хронічних екстрагенітальних захворювань до настання вагітності, на тлі контрацепції, за участю мультидисциплінарної команди вузьких спеціалістів, з побудовою індивідуальної програми, що мінімізує акушерські та перинатальні ускладнення.

Необхідним є виявлення груп ризику з відповідним профілактичним веденням.

Наприклад, у хворих на цукровий діабет прекоцепційна допомога має особливості та передбачає:

– планування вагітності;

– мультидисциплінарне ведення терапевтом, ендокринологом, можливо, дієтологом, медико-генетичне консультування;

– корекцію ІМТ;

– санацію вогнищ інфекції;

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- діагностику судинних ускладнень;
- скасування цукрознижувальних препаратів до планованого запліднення, перехід на людський генно-інженерний інсулін [16];
- профілактику плацентарної дисфункції, вроджених вад розвитку плода, невиношування вагітності, преєклампсії.

Беручи до уваги підвищені ризики діабетичних ембріопатій (6–13%) у таких жінок (аненцефалії, мікроцефалії, вроджені хвороби серця, нирок тощо) пропорційно рівню  $Hb A_{1c}$  протягом перших 10 тижнів, на прекоцепційному етапі необхідним є контроль глікемічного профілю (натще – 3,5–5,5 ммоль/л, через 2 години після їжі – 5,0–7,8 ммоль/л), цільовий рівень  $Hb A_{1c} < 6,5$  (А). А також рекомендації зі способу життя, контроль ваги, планування харчування, фізичної активності, ведення міждисциплінарною командою та сапліментация 1,0 мкг фолієвої кислоти та вітаміну  $B_{12}$  і калію йодиду 200 мкг/добу – за 3 місяці до зачаття, із продовженням до 12 тижнів гестації [16–20].

У жінок із гінекологічною патологією, значимою для репродукції, необхідне завчасне прегравідарне лікування мультидисциплінарною командою – для досягнення ремісії, підвищення фертильності та виношування вагітності, з відповідним менеджментом із ранніх термінів гестації, а також профілактика плацентарної дисфункції, призначення пробіотиків (за показаннями). Передусім це стосується пацієнток із синдромом полікістозних яєчників, ендокринним безпліддям, ендометріозом, міомою матки, недостатністю лютеїнової фази, а також жінок із вагітністю, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, звичною втратою вагітності тощо. Наприклад, у жінки із синдромом полікістозних яєчників збільшуються ризики для ускладненого перебігу вагітності: преєклампсії у 3–4 рази, гестаційного діабету – у 2–5 разів, а також невиношування та недоношування вагітності, обмеження росту плода тощо. Тому лікарська стратегія на етапі прекоцепції полягає в модифікації способу життя, сну, нівелюванні стресу, виключенні тютюнопаління й інших шкідливих звичок, нормалізації ІМТ, призначенні сенситаїзерів інсуліну, інгібіторів ароматази, в умовах мультидисциплінарного підходу тощо. Супровід на ранніх строках вагітності орієнтований на запобігання репродуктивним втратам – повинен забезпечити належний рівень прогестерону та профілактику плацентарної дисфункції, у першу чергу. Призначення метформіну може захистити від зміни рівнів метилювання ДНК у генах лептину, ліпокалінового рецептора 2 і рецепторів андрогенів, спричинених материнським СПКЯ, знизити вірогідність виникнення СПКЯ у потомства. Перспективним у цих хворих є терапія супроводу – призначення мелатоніну тривалої дії у прекоцепційній підготовці [21]. Відомо, що мелатонін може безпосередньо впливати на гранульозні клітини яєчників або опосередковано впливати на них через всі рівні гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі, знижує кортизол, рівень активних форм кисню, знижуючи окисний стрес в ооцитах і сприяє овуляції. Пригнічуючи синтез ФСГ, він зменшує кістозні фолікули в цих хворих, а також покращує вироблення про-

гестерону. Поза вагітності в таких хворих необхідна оцінка ризиків раку ендометрію, молочної залози, а також гострої серцево-судинної патології, гіпертонічної хвороби, гіпергомоцистемії, стеатозу печінки, гіперкоагуляції [22–25].

Доведеною є ефективність таких втручань прекоцепційної підготовки, як:

- сапліментация фолієвої кислоти – кватрефолік, L-метилфолат (А);
- вакцинація від краснухи, правця та дифтерії;
- адекватний менеджмент цукрового діабету та гіпотиреозу (А);
- скринінг на ВІЛ/СНІД та його лікування, вакцинація від гепатиту В для жінок групи ризику;
- скринінг на інфекції, що передаються статевим шляхом, і їх лікування (А);
- менеджмент фенілкетонурії;
- корекція антикоагулянтної терапії;
- корекція терапії епілепсії;
- менеджмент терапії акне ізотретиноїном;
- припинення та відмова від куріння та вживання алкоголю;
- усунення ожиріння [26].

Натепер одна третина населення світу страждає від недоїдання чи худорлявості, ожиріння чи дефіциту мікронутрієнтів [27]. «Якісне голодування» найбільш вразливе в «перші 1 000 днів», коли відбувається «програмування харчуванням». Існує багате різноманіття вітамінно-мінеральних комплексів, харчових добавок для нутритивної підтримки вагітності, але єдиним серед них із наведеною доказовою базою під час рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень є Елевіт. Лінійка цього препарату забезпечує диференційну нутритивну підтримку. На етапі прекоцепції та в I триместрі Елевіт комплекс-1 забезпечує антиоксидантну дію на ендотелій, імунні механізми захисту та профілактику плацентарної дисфункції, а також знижує частоту раннього гестозу та загрозу переривання вагітності [28]. Останніми дослідженнями доведена ефективність Елевіту Пронаталь у профілактиці ускладнень вагітності: зниження частоти анемії – понад 20 разів, преєклампсії – більш ніж удвічі, макросомії – більш як на 20%, післяпологових кровотеч – більш як удвічі за прийому його з I триместру, а також він асоційований зі зниженням ризику пухлин головного мозку, нейробластоми, лейкемії [29–31].

Трендовим із позицій забезпечення фолієвою кислотою є споживання її активної форми – L-метилфолату, кватрефоліку. Висока біодоступність (до 95%) забезпечує профілактику дефектів нервової трубки, невиношування вагітності та передчасних пологів, плацентарної дисфункції, сповільнення росту плода, а також репарацію ДНК, стимуляцію еритропоезу, продукцію лімфоцитів, синтез незамінних амінокислот (метіоніну, серину, гліцину та гістидину) [32].

Нині перспективним напрямом у профілактиці та лікуванні порушень фертильності та ВВР є застосування під час прегравідарної підготовки препаратів, що містять інозитол і фолієву кислоту [33].

Для досягнення адекватного йодного статусу під час вагітності ВООЗ нині рекомендує споживати з їжею 250

мкг йоду на день, що в регіонах із дефіцитом йоду може бути забезпечено введенням добавок калію йодиду в дозі 200 мкг/добу і загального йодування солі [34; 35]. До речі, Україна перебуває в числі 13 країн світу та єдина серед пострадянських держав, де відсутня програма фортифікації солі йодом. Наслідки невирішеності цієї проблеми є значними, особливо щодо впливу на здоров'я молодого покоління, його інтелектуального, імунного потенціалу. Адже зміни, що виникають у пренатальному періоді та ранньому дитячому віці, мають незворотний характер [36]. Тому вживання йоду на етапі преекспозиції та впродовж вагітності запобігає розумовим розладам майбутньої дитини, розвитку ендемічного зобу, патології щитоподібної залози, підвищує когнітивні здібності, імунітет [37].

Мікроелемент селен (Se) змінює експресію щонайменше 30 селенопротеїнів і ферментів щитоподібної залози, впливає на метаболізм гормонів залозою в нормі та в разі захворювань, є антиоксидантом, що важливо під час вагітності. Однак доказова база, що підтримує ізольований його прийом вагітними, визнана недостатньою [38].

Бездоганна доказова база є із профілактики залізодефіциту в жінок репродуктивного віку, під час вагітності та лактації [17–19].

Здорові жінки потребують добову дозу вітаміну D не менше 800 МО/добу, а у групу ризику щодо його дефіциту входять пацієнтки з ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, із преєкспозицією, гестаційним цукровим діабетом, хронічними захворюваннями печінки, нирок, артеріальною гіпертензією, невиношуванням вагітності в анамнезі, СПКЯ, аутоімунними захворюваннями, дією хронічного емоційного стресу. Тому є потреба визначати рівень 25(OH)D<sub>3</sub>, у разі його зниження призначати 4 000 МО/добу упродовж 7 тижнів, а в разі дефіциту – тривалістю 14 тижнів [19; 27; 39]. Вітамін D бере участь у регуляції генів, необхідних для раннього розвитку плаценти, а його призначення до вагітності знижує ризик преєкспозиції, передчасних пологів (на 36%), підвищує шанси на вагітність і живонародження в результаті ВРТ і овуляцію – у пацієнток із СПКЯ [39–44].

Метааналізом 672 досліджень (F.D. Firozabadi et al., 2022 р.) доведена ефективність Омега-3 поліненасичених жирних кислот у покращенні розвитку хоріона, формуванні плаценти та профілактиці преєкспозиції, низької ваги при народженні, передчасних пологів і невиношування вагітності – у разі прийому на етапі преекспозиції, вагітності, а також довгострокові ефекти в разі прийому протягом вагітності та лактації – зниження післяпологової депресії, кардіометаболічних розладів у матері, покращення зору новонароджених та імунітету [45–47].

В організмі людини є не менше 500 магній-залежних білків і 70% білків, що синтезуються у плаценті, магнієвмісні. Магній є необхідним для функціонування понад 300 ферментів, зокрема і ферментів енергетичного метаболізму, регулює синтез нуклеїнових кислот і білків, бере участь у процесах мітозу та мейозу, що важливо в разі вагітності. Також він спільно з піридоксином бере участь в обміні фолатів і знешкодженні гомоцистеїну. Але в сироватці крові

міститься тільки 1% магнію (більшість його перебуває в кістках), що не дозволяє відстежити його рівень рутинно. І необхідний його рівень у крові (0,66–1,07 ммоль/л), зважаючи на підвищені потреби під час вагітності, буде підтримуватись виснаженням із клітин («фізіологічний» дефіцит), що призводить до підвищених ризиків ускладнень вагітності. Окрім цього, фізіологічно відбувається підвищення його ренальної екскреції майже на 25% [48]. Найбільш залежними від магнію є тканини, що мають максимальну щільність мітохондрій: плацента, матка, мозок, міокард, дещо менше – м'язова тканина [49].

Прогресування вагітності, розвиток ембріона, гестаційна перебудова плаценти потребують збалансованих процесів проліферації й апоптозу, які в умовах дефіциту магнію порушені, що частіше призводить до підвищених ризиків дефектів імплантації ембріона та плацентації, розвитку плацентарної дисфункції, невиношування вагітності, істміко-цервікальної недостатності, передчасних пологів, преєкспозиції, затримки росту плода, а також симфізіопатії, гестаційного цукрового діабету, гіперінсулінемії. Антиоксидантна дія Mg є патогенетичною, адже вона перешкоджає розвитку ендотеліальної дисфункції завдяки активації вироблення оксиду азоту та простагліцину, а також пригніченню тромбоксану A<sub>2</sub>. Mg є не тільки дезагрегантом, але й помірним антикоагулянтом, зокрема й завдяки перешкоджанню активації кальцієм зовнішнього та внутрішнього шляхів коагуляції [50]. Магній служить природним антистресовим чинником, гальмує розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі, знижує чутливість організму до зовнішніх впливів завдяки зменшенню вивільнення адренкортикотропного гормону та виробленню кортизолу й адреналіну через пригнічення стимуляції гіпокампом, забезпечує активацію нейропротектора гліцину. Тому на етапі преекспозиції та вагітності рекомендується приймати 240–480 мг магнію [50; 51].

**Висновки.** Отже, преекспозиційна підготовка – спосіб профілактики первинно хронічної патології потомства з доказовою базою [52]. Кожна жінка потребує персоналізованого підходу залежно від соматичної, гінекологічної патології та репродуктивних планів, стратегія її ведення переглядається на етапах преекспозиції та позитивного тесту на вагітність – коли є можливість керувати складовими частинами здорової вагітності та починати будувати позитивний досвід вагітності. Необхідно також пам'ятати про нерепродуктивні ефекти прогестерону – нейропротекторну та мієлінізуючу його дію на плід [53], вирішальну роль у підготовці ендометрію до майбутньої імплантації та плацентації, тому вирішувати питання його дотації необхідно із преекспозиційного періоду. Беручи до уваги новітні дані про фенотипи мікробіому людини, його здатність програмувати запальні та хронічні захворювання [54; 55], а також велику кількість мікробного розмаїття у I триместрі – як запоруку неускладненого перебігу вагітності, – необхідне формування вагінального мікробіому периконцепційно, що через регуляцію критичних нейротрансмітерів забезпечить розвиток нервової системи немовляти, її метаболічний стан [56].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Moreno-Fernandez J., Ochoa J.J., Lopez-Frias M., Diaz-Castro J. Impact of Early Nutrition, Physical Activity and Sleep on the Fetal Programming of Disease in the Pregnancy : A Narrative Review. *Nutrients*. 2020; 12 (12): 3900. DOI: 10.3390/nu12123900.
2. Mirzakhani. Well-being in hi-risk pregnancy : an integrative review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2020. DOI: 10.1186/s12884-020-03190-6.
3. Koletzko B., Godfrey K.M., Poston L. et al. Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the early nutrition project recommendations. *Ann Nutr Metab*. 2019; 74: 93–106. DOI: 10.1159/000496471.
4. Baker B.C., Hayes D.J., Jones R.L. Effects of micronutrients on placental function: evidence from clinical studies to animal models. *Reproduction*. 2018 Sep; 156 (3): R69 – R82. DOI: 10.1530/REP-18-0130.
5. Mastrolia S.A., Mazor M., Loverro G., Klaitman V., Erez O. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *PeerJ*. 2014. 18; 2. DOI: 10.7717/peerj.653.
6. Cha J., Sun X., Dey S.K. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012 Dec; 18 (12): 1754–67. DOI: 10.1038/nm.3012. PMID: 23223073; PMCID: PMC6322836.
7. Mumford S.L., Michels K.A., Salaria N., Valanzasca P., Belizán J.M. Preconception care: it's never too early. *Reprod Health*. 2014 Oct 2; 11: 73. DOI: 10.1186/1742-4755-11-73. PMID: 25273543; PMCID: PMC4196002.
8. Gardella B., Dominoni M., Scatigno A.L., Cesari S., Fiandrino G., Orcesi S., Spinillo A. What is known about neuroplacentology in fetal growth restriction and in preterm infants : A narrative review of literature. *Front Endocrinol*. 2022. 19; 13: 936171. DOI: 10.3389/fendo.2022.936171.
9. Leon R.L., Mir I.N., Herrera C.L., Sharma K., Spong C.Y., Twickler D.M., Chalak L.F. Neuroplacentology in congenital heart disease: placental connections to neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res*. 2022 Mar; 91 (4): 787–794. DOI: 10.1038/s41390-021-01521-7.2021.
10. World Health Organization (WHO). Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva : WHO, 24 March, 2016.
11. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016–2030). Every Woman, Every Child. URL: <https://globalalliancematernalmentalhealth.org/wp-content/uploads/2017/12/globalstrategyreport2016-2030-lowres.pdf>.
12. WHO recommendations for prenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization; Geneva, Switzerland, 2016.
13. Teresa Harper M.D. et al. Optimizing preconception care and interventions for improved population health. 2022. 11. DOI: /10.1016/j.fertnstert.2022.12.014.
14. Atrash H., Jack B. Preconception Care to Improve Pregnancy Outcomes: The Science J. Hum. Growth. Dev., 2020; 30 (3): 355–362. DOI: 10.7322/jhgd.v30.11064.
15. Про внесення до наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» : наказ МОЗ України від 09.01.2014 р. № 7.
16. Дубосарська З.М., Нагорнюк В.Т. Цукровий діабет і вагітність. Клінічна лекція. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2019. № № 4–5 (125–126). С. 5–12.
17. Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність» № 1437 від 09.08.2022 р.
18. Клінічна настанова, заснована на доказах «Нормальна вагітність» № 1437 від 09.08.2022 р.
19. Прегравідарна підготовка. Клінічний протокол Міждисциплінарної асоціації спеціалістів репродуктивної медицини (МАРС). Версія 2.0. *Status Praesens*. 2020. 128 с.
20. American diabetes association. Standards of Medical care in diabetes. Abridges for primary care providers. *Clin. Diabetes*. 2022, 40 (1): 10–38. DOI: 10.2337/cd22-as01. PMID: 35221470; PMCID: PMC8865785.
21. Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Soares J.M.Jr., Gallo C.C., Furtado A., Cavaco J.E., Gonçalves I., Santos C.R.A., Quintela T. The Crosstalk between Melatonin and Sex Steroid Hormones. *Neuroendocrinology*. 2022; 112 (2), 115–129. DOI: 10.1159/000516148. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33774638.
22. Консенсус АСОГ щодо акушерської допомоги № 9: Рівні особливої допомоги: корекція. *Акушерство та гінекологія*. 2023; 141 (4). 864 с. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005128.
23. Chiu W.L., Boyle J., Vincent A., Teede H., Moran L.J. Cardiometabolic Risks in Polycystic Ovary Syndrome: Non-Traditional Risk Factors and the Impact of Obesity. *Neuroendocrinology*. 2017; 104 (4): 412–424. DOI: 10.1159/000455233.
24. Тарарчук Т.Ф., Регада С.І., Капшук І.М. Особливості гормонального статусу жінок із синдромом полікістозних яєчників з різними конституціональними типами. *Здоров'я жінки*. 2015. № 9. С. 112–115 (українською мовою).
25. Chiu W.L., Boyle J., Vincent A., Teede H., Moran L.J. Cardiometabolic Risks in Polycystic Ovary Syndrome: Non-Traditional Risk Factors and the Impact of Obesity. *Neuroendocrinology*. 2017; 104 (4): 412–424. DOI: 10.1159/000455233.
26. Farahi N., Zolotor A. Recommendations for preconception counseling and care. *Am Fam Physician*. 2013.15; 88 (8): 499–506. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2014 Mar 1; 89 (5): 316.
27. Good maternal nutrition. The best start in life. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. 2016.
28. Hanson Mark A., Bardsley Anne, De-Regil Luz Maria et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015: S. 213–53. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5.
29. Balsarkar G. Pregnancy as an Opportunity to the Obstetricians to Improve Long-Term Maternal Health. *J Obstet Gynaecol India*. 2023; 1–2. DOI: 10.1007/s13224-023-01741-3.
30. Поливитаминны для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины. *Здоров'я України*. 2015. Жовтень, р. 38–40.

31. Shi Lin, Liu Xinghui, Chen Peng, Gao Yan, Sun Jianli, Jin Chao. Retrospective of multivitamin supplementation during pregnancy and pregnancy outcomes array research. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*. February 2020. Vol. 36, Issue 2. P. 177–181.
32. Wilson R.D., O'Connor D.L. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. *Prev Med Rep*. 2021. 25; 24: 101617. DOI: 10.1016/j.pmedr.2021.101617.
33. Резниченко Г.І. Роль інозитолів і фолатів у відновленні репродуктивної функції в жінок та профілактиці вроджених вад розвитку. Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021, № 5 (61). 95–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.95-100> (українською мовою).
34. Almeida S. Suplementação de iodo na gravidez e impacto no desenvolvimento neurocognitivo da criança. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2022. Vol. 38, № 5. 497–510.
35. Lopes C.A., Prazeres S., Martinez-de-Oliveira J., Limbert E., Lemos M.C. Iodine Supplementation in Pregnancy in an Iodine-Deficient Region: A Cross-Sectional Survey. *Nutrients*. 2022. 14 (7). DOI: 10.3390/nu14071393.
36. Від менеджменту субклінічного гіпотиреозу до лікування раку щитоподібної залози: підсумки освітнього курсу Thyroidmeeting. *Діабетологія. Тиреологія. Метаболічні розлади*. 2018. № 2 (42). 16–17 (українською мовою).
37. Chittimoju S.B., Pearce E.N. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019; 62 (2). 330–338. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000428.
38. Biswas K., McLay J., Campbell F.M. Selenium Supplementation in Pregnancy-Maternal and Newborn Outcomes. *J Nutr Metab*. 2022 May 4; 2022: 4715965. DOI: 10.1155/2022/4715965.
39. Ших ЄВ. та ін. Досвід застосування різних схем дозування холекальциферолу для досягнення адекватного рівня у пацієнтів з порушенням репродуктивної функції. *Акушерство та гінекологія*. 2019. № 2. 143–147 (українською мовою).
40. Пасенок О.С., Маслянюк В.А., Паньків І.В. Вплив вітаміну D на перебіг вагітності, розвиток плода та здоров'я дітей у постнатальному періоді. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 7. 694–704 (українською мовою).
41. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S.A.Y. et al. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia : A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J. Obstet. Gynecol*. 2018. Vol. 57. № 2. P. 241–247.
42. Qin L., Lu F.G., Yang S.H. et al. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth : A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2016. Vol. 8, № 5. P. 301.
43. Chu J., Gallos I., Tobias A. et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod*. 2018. Vol. 33, № 1. P. 65–80.
44. Pal L., Zhang H., Williams J et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016. Vol. 101, № 8. P. 327–3035.
45. Firouzabadi F.D., Shab-Bidar S., Jayedi A. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy, lactation, and infancy: An umbrella review of meta-analyses of randomized trials. *Pharmacol Res*. 2022. 177:106100. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106100.
46. Massari M., Novielli C., Mandò C., Di Francesco S., Della Porta M., Cazzola R., Panteghini M., Savasi V., Maggini S., Schaefer E., Cetin I. Multiple Micronutrients and Docosahexaenoic Acid Supplementation during Pregnancy: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*. 2020, 13; 12 (8): 2432. DOI: 10.3390/nu12082432.
47. Добрянський Д.О., Знаменська Т.К., Воробійова О.В., Воробійова І.І. Значення довголанцюгових поліненасичених жирних кислот для здоров'я та розвитку немовлят. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.47.54-62 (українською мовою).
48. Шурпак С.О. Соматичні та акушерські аспекти дефіциту магнію (клінічна лекція). *Здоров'я жінки*. 2016. 8 (114). 10–16 (українською мовою).
49. Spatling L., Classen H.G., Kisters K., Liebscher U. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. *Journal of Pregnancy and Child Health*. 2017. DOI: 10.4172/2376-127X.1000302.
50. Spatling L., Classen H.G., Kisters K. et al. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. *Journal of Pregnancy and Child Health*. 2017. 04 (01). DOI: 10.4172/2376-127X.1000302.
51. Кирильчук М.Є. Роль магнію і деяких вітамінів у профілактиці преєклампсії. *Новини медицини та фармації*. 2020. № 3 (українською мовою).
52. Jacob C.M., Killeen S.L., Fionnuala M. et al. Prevention of noncommunicable diseases by interventions in the preconception period: A FIGO position paper for action by healthcare practitioners. 2020. DOI: 10.1002/ijgo.13331.
53. Schumacher M., Mattern C., Ghomari A., Oudinet J.P., Liere P., Labombarda F., Sitruk-Ware R., De Nicola A.F., Guennoun R. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol*. 2014. 113: 6–39. DOI: 10.1016/j.
54. Pereira M.L., Levy M., Nissapatorn V., de Oliveira G.L.V. Editorial: Women in microbiome in health and disease. 2021. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Oct 11; 12: 1054190. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1054190.
55. Geng J., Ni Q., Sun W., Li L., Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022 Mar; 147: 112678. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112678.
56. Chopra C., Bhushan I., Malvika M. et al. Vaginal microbiome: considerations for reproductive health. *Future microbiology*. 2022. № 17. DOI: 10.2217/fmb-2022-0112.

Надійшла до редакції 24.07.2023 р.

Прийнята до друку 30.08.2023 р.

Електронна адреса для листування [shabliu@hotmail.com](mailto:shabliu@hotmail.com)