

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

*На правах рукопису*

**ФЕДИНЧУК ГАЛИНА ВАСИЛІВНА**

УДК: 618.2/.3–06:618:.3–008.6–039.12–02:616–053.31]-036

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ НА ТЛІ  
ЙОДОДЕФІЦИТУ**

14. 01. 01 – акушерство та гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
**МАЛЯР ВАСИЛЬ АНДРІЙОВИЧ**

**Ужгород – 2016**

## ЗМІСТ

	стор.
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	4
<b>ВСТУП</b> .....	6
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
<b>ПРЕЕКЛАМПСІЯ І ЙОДОДЕФІЦІТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ:</b>	
<b>СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури)</b> .....	11
<b>1.1.</b> Проблема прееклампсії на сучасному етапі .....	11
<b>1.2.</b> Особливості розвитку прееклампсії при йододефіцитних станах .....	21
<b>1.3.</b> Сучасні підходи до ведення вагітних із прееклампсією на тлі йододефіциту.....	29
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
<b>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	39
<b>2.1.</b> Групи обстежених вагітних жінок.....	39
<b>2.2.</b> Методи дослідження .....	42
<b>2.3.</b> Обґрунтування терапевтично-профілактичних заходів.....	48
<b>2.4.</b> Методика проведення статистичного аналізу отриманих результатів.....	49
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
<b>ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ</b> .....	51
<b>РОЗДІЛ 4</b>	
<b>КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ГІПОФІЗАР- НО-ТИРЕОЇДНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ</b> .....	70
<b>4.1.</b> Клінічна характеристика обстежуваних груп. ....	70
<b>4.2.</b> Порівняльний аналіз йодного забезпечення, функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та ендокринологічна оцінка фетоплацентарного комплексу.....	77

<b>4.3. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту .....</b>	<b>83</b>
---	-----------

## **РОЗДІЛ 5**

<b>ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ ПРЕЕК-ЛАМПСІЄЮ І ГІПОТИРЕОЗОМ.....</b>	<b>87</b>
<b>5.1. Вплив лікувально-профілактичних заходів на гестаційний процес та наслідки розродження.....</b>	<b>87</b>
<b>5.2. Йодне забезпечення організму вагітних та стан гіпофізарно-тиреоїдної системи .....</b>	<b>90</b>
<b>5.3. Стан гіпофізарно-тиреоїдної системи в залежності від корегуючої терапії.....</b>	<b>92</b>
<b>5.4. Вплив терапевтичних заходів на ПОЛ і АОСЗ у вагітних жінок.....</b>	<b>93</b>
<b>5.5. Порівняльний аналіз гемостазу, біохімічних змін і водно-електролітного обміну в досліджуваних групах вагітних.....</b>	<b>96</b>

## **РОЗДІЛ 6**

<b>ВПЛИВ КОРЕГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ, АКУШЕРСЬКІ І ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ.....</b>	<b>101</b>
<b>6.1. Порівняльна оцінка функціонального стану ФПК у обстежуваних групах.....</b>	<b>101</b>
<b>6.2. Ехографічна, ендокринологічна і морфологічна оцінка фетоплацентарної системи .....</b>	<b>108</b>
<b>6.3. Акушерські і перинатальні наслідки розродження .....</b>	<b>1123</b>
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>117</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>133</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>1336</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>137</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

**Абс. ч.** – абсолютне число

**АГ** – артеріальна гіпертензія

**АлАТ** – аланінамінотрансфераза

**АсАТ** – аспартатамінотрансфераза

**АСК** – ацетил саліцилова кислота

**АМО** – амплітуда миттєвих осциляцій

**АОСЗ** – антиоксидантна система захисту

**АП** – артерія пуповини

**АТ** – артеріальний тиск

**БПП** – біофізичний профіль плода

**БРГ** – біпаріетальний розмір голівки

**ВШК** – внутрішньо-шлуночкові крововиливи

**ГРП** – генералізовані рухи плода

**ДВС** – дисиміноване внутрішньо-судинне згортання крові

**ДС** – довжина стегна

**Ез** – естріол

**СЗРП** – синдром затримки розвитку плода

**ДАТ** – діастолічний артеріальний тиск

**ДЖ** – дієнові кон'югати

**ІР** – індекс резистентності

**ІХС** – ішемічна хвороба серця

**ЙДЗ** – йододефіцитні захворювання

**КГ** – контрольна група

**КТГ** – кардіотокограма

**КШК** – криві швидкостей кровоплину

**ЛПНЩ** – ліпопротеїни низької щільності

**МА** – маткова артерія

**МДА** – малоновий діальдегід

**Ме** – медіана йодурії

**МПК** – матково-плацентарний кровоплин  
**НСТ** – функціональний нестресовий тест  
**НЦД** – нейроциркуляторна дистонія  
**ОЦК** – об'єм циркулюючої крові  
**Пг** – прогестерон  
**ПЕ** – прееклампсія  
**ПЕЛ** – прееклампсія легкого ступеня  
**ПЕС** – прееклампсія середнього ступеня  
**ПЕТ** – прееклампсія важкого ступеня  
**ПД** – плацентарна дисфункція  
**ПЛ** – плацентарний лактоген  
**ПІ** – пульсовий індекс  
**ПОЛ** – перекисне окиснення ліпідів  
**ПЩЗ** – патологія щитоподібної залози  
**САТ** – систолічний артеріальний тиск  
**СМА** – середня мозкова артерія  
**С/Д** – систоло-діастолічне відношення  
**СОД** – супероксиддисмутаза  
**ТЗГ** – тироксин зв'язуючий глобулін  
**ТТГ** – тиреотропний гормон  
**Т<sub>3</sub>** – трийодтиронін  
**Т<sub>4</sub>** – тироксин  
**ЦНС** – центральна нервова система  
**ФПК** – фетоплацентарний комплекс  
**ФПО** – факультет післядипломної освіти  
**ХГЛ** – хоріонічний гонадотропін людини  
**ЩЗ** – щитоподібна залоза  
**fT<sub>4</sub>** – вільний тироксин  
**fT<sub>3</sub>** – вільний трийодтиронін  
**STV** – short-term variation

## ВСТУП

### Актуальність теми

Прееклампсія (ПЕ) та йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) призводять до порушення адаптаційних можливостей материнського організму, що веде до неадекватного забезпечення потреб плода і є однією з основних причин перинатальних втрат [11, 16, 30, 54]. При неспроможності адаптаційних можливостей материнського організму на тлі ПЕ у поєднанні з ЙДЗ може виникнути синдром поліорганної функціональної недостатності, який займає одне з основних місць серед причин материнської і перинатальної смертності [16, 38]. У структурі акушерської патології частота ПЕ, за даними різних авторів [10, 14], сягає від 1,5 % до 25,0 %, а в умовах природної нестачі йоду – до 26,0 % [18].

Незважаючи на велику кількість наукових праць, присвячених проблемі ПЕ, деякі аспекти і сьогодні залишаються недостатньо вивченими, зокрема, це стосується механізмів розвитку ПЕ на тлі йододефіцитних станів в ендемічному регіоні Закарпаття [11, 19].

Враховуючи, що далеко не у всіх мешканок ендемічних регіонів розвивається ПЕ на тлі патології щитоподібної залози (ЩЗ), коло питань, пов'язаних із механізмами реалізації патогенного впливу природної нестачі йоду в період гестації значно розширюється [18], що потребує поглибленого вивчення функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) та фетоплацентарного комплексу (ФПК).

Беручи до уваги синергізм дії ПЕ і йододефіцитних станів при формуванні акушерських і перинатальних ускладнень, постає питання удосконалення технології ведення вагітності і родорозрішення вагітних із ПЕ у поєднанні з гіпотиреозом на тлі природної нестачі йоду.

Викладене вище свідчить про актуальність обраного наукового напрямку і стало передумовою для проведення нашого дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дослідження, результати яких наведені в дисертаційній роботі, є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ДВНЗ «Ужгородський національний університет», «Репродуктивне здоров'я жінок в умовах екологічного навантаження і природного дефіциту йоду з розробкою альтернативних схем їх профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 01031U001831).

Проведені дослідження узгоджуються з державною програмою «Репродуктивне здоров'я», схваленою постановою Кабінету Міністрів України №1849 від 27.12.2006 і спільним Наказом МОЗ та НАМН України №372/34 від 01.07.2007.

**Мета дослідження** – зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень шляхом удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у вагітних із ПЕ на тлі йододефіциту.

**Завдання дослідження.** Для вирішення даної мети були поставлені наступні завдання:

1. Вивчити в порівняльному аспекті репродуктивний анамнез, особливості перебігу гестації у вагітних із преєклампсією в поєднанні з йододефіцитною патологією.

2. Дослідити функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи і фетоплацентарного комплексу (ФПК) у жінок із преєклампсією за умов йодного дефіциту.

3. Провести аналіз показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) та оцінити їх клінічну значимість у патогенезі хронічної плацентарної дисфункції (ПД).

4. Вивчити ультразвукові та морфологічні особливості плацентарного кровоплину у вагітних із преєклампсією і гіпотиреозом щодо формування плацентарної дисфункції.

5. Обґрунтувати, розробити і запровадити в практику охорони здоров'я, лікувально-профілактичні заходи для вагітних жінок із прееклампсією і гіпотиреозом та оцінити їх ефективність.

**Об'єкт дослідження** – перебіг вагітності у жінок із ПЕ з урахуванням особливостей йодно-тиреоїдного обміну.

**Предмет дослідження** – репродуктивне здоров'я, вагітність та пологи, функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи і ФПК у жінок із ПЕ в умовах природного дефіциту йоду.

**Методи дослідження** – клініко-параклінічні, сонографічні, доплерометричні, доплерографічні, кардіотокографічні, спектрометричні, ендокринологічні, біохімічні, морфологічні та статистичні.

#### **Наукова новизна одержаних результатів**

На основі порівняльного аналізу клініко-лабораторних, гормональних та інструментальних досліджень уперше отримані нові дані про характер фетальної патології, особливості перебігу вагітності у жінок з прееклампсією в залежності від характеру йодного забезпечення; встановлено, що поширеність ПЩЗ у – 1,2 рази і ПЕ – у 2,2 рази є вищою в гірських регіонах Закарпаття порівняно з низинними.

Одержані нові діагностичні дані у визначенні функціонального стану щитоподібної залози і ФПК у вагітних з прееклампсією у поєднанні з ЙДЗ. Вперше показано, що при прееклампсії і гіпотиреозі плацентарна дисфункція проявляється порушеннями гормональної функції плаценти з ранніх термінів вагітності, первинні порушення гемодинаміки формуються у матково-плацентарній ланці, що негативно позначається на стані плода і в тяжких випадках призводить до розвитку дистресу плода.

Доповнено наукові дані щодо особливостей стану окисно-антиоксидантного гомеостазу у вагітних із прееклампсією і ЙДЗ та розвитку хронічної плацентарної дисфункції.



Результати проведених досліджень створили теоретичні передумови для удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів для вагітних з прееклампсією на тлі йододефіциту.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Визначено ультразвукові критерії ранньої діагностики порушень стану плода при ПД у жінок із ПЕ на тлі ЙДЗ. Виявлені специфічні ендокринні і морфологічні зміни в плаценті. Доведена роль змін окисно-антиоксидантного гомеостазу у розвитку плацентарної дисфункції. Встановлена діагностична цінність визначення показника вільного тироксину (fT<sub>4</sub>) для ранньої діагностики ефективності проведення терапевтичних заходів у вагітних із ПЕ у поєднанні з гіпофункцією ЩЗ.

Результати роботи впроваджені в практику роботи лікувальних закладів м. Ужгород, Закарпатської, Чернігівської, Вінницької, Черкаської областей, а також використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології медичного факультету і на кафедрі охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Видано одні методичні рекомендації для студентів і викладачів «Ведення вагітності ускладненої прееклампсією на тлі йододефіцитних станів. Методична розробка для практичного заняття з акушерства для студентів 5–6 курсів медичного факультету».

### **Особистий внесок здобувача**

Здобувач особисто провела планування й виконання наукових досліджень за період 2012 – 2015 рр. Всього проаналізовано автором 300 історій пологів та проведено комплексне дослідження у 200 вагітних жінок із ПЕ до умов йодного забезпечення і у 30 – з фізіологічним перебігом вагітності при медіані йодурії >100 мкг/л. При цьому були використані сучасні клініко-лабораторні, доплерографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, статистичні і математичні методи дослідження. Здобувач самостійно провела доплерометричне дослідження кровоплину у ФПК, вивчила основні параметри кардіотокограми плода,

дослідила ехоструктуру і морфометрію плаценти, розробила, апробувала та впровадила у практику пологодопоміжних установ технологію здійснення перинатального прогнозування та профілактики дистресу плода.

Усі розділи дисертації, а також друковані праці написані дисертантом особисто (співавтору як керівнику роботи належить ідея).

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на засіданні Ужгородського відділення Асоціації акушерів-гінекологів України (Ужгород, 2013), 68-й науковій конференції студентів медиків з міжнародною участю (Самарканд, 2014), XII науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (Ужгород, 2014), XVIII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2014), VIII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції (Ужгород, 2015), VI конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Запоріжжя, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України «Актуальні питання охорони материнства та дитинства України» (Київ, 2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт. Із них 9 статей та 4 тези у матеріалах науково-практичних конференцій України в т. ч. 1 – у матеріалах зарубіжної конференції (м. Самарканд, Узбекистан).

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертація викладена на 161 сторінці, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділу, який містить аналіз та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, що включає 224 вітчизняних та зарубіжних публікацій, які займають 23 сторінки. Робота ілюстрована 42 таблицями та 14 рисунками.

**РОЗДІЛ 1**  
**ПРЕЕКЛАМПСІЯ І ЙОДОДЕФІЦИТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ:**  
**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ**  
**(огляд літератури)**

**1.1. Проблема преєклампсії на сучасному етапі**

Преєклампсія – це синдром мультисистемної дисфункції, що виникає під час вагітності, в основі якого є збільшення проникності судинної стінки з подальшим розвитком волемічних та гемодинамічних порушень з ураженням усіх систем материнського організму [92, 123, 207]. Преєклампсія є однією з головних причин материнської і перинатальної смертності [179, 193]. Питома вага преєклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 10,1% до 20,0%, а серед причин материнської смертності становить 21,3% [3, 25, 112]. У структурі причин материнської смертності ПЕ вагітних протягом останніх десяти років займає в основному 3–4 місце. Перинатальна смертність для даної патології коливається в межах 10–30%, перинатальна захворюваність – від 463 до 780‰. Перинатальна захворюваність і смертність при ПЕ обумовлені недоношеністю у 30,0%, хронічною гіпоксією у 40,0%, синдромом затримки розвитку плода (СЗРП) у 30,0% [112].

Серед основних причин розвитку ПЕ, особливо тяжких форм, провідне місце належить екстрагенітальній патології, зокрема ендокринним захворюванням [138, 223]. ПЕ виникає у 6,0–12,0% здорових вагітних і у 20,0–40,0% вагітних, що мають екстрагенітальну патологію [3, 92]. В останні роки змінилась не лише частота, а й структура екстрагенітальної патології. Все більшого значення набуває ендокринна патологія, в тому числі й порушення функції ЩЗ, насамперед гіпотиреоз, особливо на тлі йододефіцитних станів є причиною розвитку ПЕ, анемії, а також невиношування та появи захворювань у малюків [7, 27, 81, 189].

У наш час добре відомо, що в патогенезі ПЕ значна роль належить ендотеліальній дисфункції (так звана «гестаційна ендотеліопатія») [45].

Вважається, що системна ендотеліальна дисфункція, веде до порушення функції нирок, посилення гіпертензії та на її тлі росте ризик набряків будь-якої локалізації, у тому числі церебральних [101].

Вважається, що в основі ендотеліальної дисфункції лежить порушення інвазії цитотрофобласту при 12–16-му тижнях вагітності внаслідок чого не відбувається міграція клітин цитотрофобласту в стінку спіральних артерій [186, 195]. Це призводить до відсутності руйнування м'язового шару артерій і втрати їх здатності до скорочення. В нормі перебіг даних процесів веде до втрати м'язового шару артерій, внаслідок чого відбувається майже чотириразове збільшення діаметра судин, що дозволяє високому матково-плацентарному кровоплину зі швидкістю 700–900 мл/хв в умовах низького тиску проходити через ригідні судини, які не здатні до вазоконстрикції. У разі дисфункції судини не здатні забезпечити постійну об'ємну швидкість кровоплину в міжворсинчастому просторі плаценти, що сприяє ішемії плацентарної тканини [174]. При неповноцінній інвазії цитотрофобласта, спіральні артерії не піддаються морфологічним змінам, характерним для вагітності, тобто не відбувається трансформації їх м'язового шару [185].

Зазначені морфологічні особливості спіральних судин матки при прогресуванні вагітності призводять до їх спазму, зниженню міжворсинчатого кровоплину, розвитку гіпертензії і гіпоксії. Підтвердженням цьому є дані ультразвукового дослідження, що свідчать про порушення кровоплину в маткових і спіральних артеріях, починаючи з ранніх термінів гестації (8–10 тижнів). Гіпоксія, що розвивається в плацентарній тканині, сприяє активізації факторів (молекул клітинної адгезії), що призводять до порушення структури і функції ендотелію. Зниження перфузії міжворсинчатого простору призводить до циркуляторно-гіпоксичних змін у плаценті і до формування синдрому ішемії-реперфузії. У результаті розвивається ацидоз, що викликає внутрішньоклітинне підвищення концентрації кальцію ( $Ca^{++}$ ) і пошкодження мітохондрій, що призводить до по-

рушення процесів вільнорадикального окислення, підвищеної продукції супероксидів і вторинних радикалів (перекису водню і пероксинітрата), які обумовлюють розвиток окисного стресу [15, 86, 87, 96]. Тканинний ацидоз сприяє порушенню вазомоторних центрів і призводить до розвитку генералізованого судинного спазму. Що зумовлює гіпоксію тканин, накопичення в них недоокислених продуктів обміну, підвищення осмотичного тиску, посилення гідрофільності тканин. Разом із тим зростання осмотичного тиску призводить до порушення осморцепторів і до посилення секреції антидіуретичного гормону, затримки рідини в організмі внаслідок збільшення каналцевої реабсорбції. При цьому відновлюється осмолярність міжтканинної рідини, однак відбувається наростання набряків [87]. Отже, набряки при ПЕ можна вважати компенсаторно-приспосувальною реакцією, спрямованою на вирівнювання гомеостазу.

Гіповолемія та порушення водно-електролітного балансу, до яких приєднуються зміни функції ендотелію судин, ведуть до розладів мікроциркуляції [199]. Стимулюючи систему ренін-ангіотензин, гіповолемія значно посилює секрецію альдостерону наднирниками, що сприяє збільшенню реабсорбції натрію в ниркових каналцях. Зазначені зміни гомеостазу супроводжуються затримкою значної кількості рідини і переходом її в тканини, тобто розвитком набряків. Разом з рідиною із судинного русла мігрують білки, особливо дрібнодисперсні фракції – альбуміни, що сприяє розвитку гіпопротеїнемії, яка прискорює процес виходу рідини із судин через зниження онкотичного тиску. В результаті зменшення загального об'єму циркулюючої крові (ОЦК) відбувається її згущення і, як наслідок, сповільнення кровоплину в артеріолах і капілярах. Капілярний кровотік стає переривчастим, підвищується в'язкість крові, агрегація формених елементів. У результаті зміни їх осмотичної резистентності настає лізис еритроцитів із вивільненням кров'яного тромбoplastину і подальшим розвитком синдрому дисемінованого внутрішньо-судинного згортання крові (ДВС). Отже, ДВС – синдром замикає коло патофізіологічних зрушень: гіпертензія – гіпоксичний синдром – набряки – гіповолемія – синдром ДВС – гіпертензія [25, 99].

Дисфункція ендотелію вважається центральною ланкою в розвитку ПЕ [155]. Зміни в ендотелії на ранніх стадіях захворювання призводять до виділення токсичних для ендотелію речовин: ендотеліну та циркулюючого фактора ПЕ, а також до зниження синтезу вазодилітаторів, клітинних дезагрегантів (брадикініну, простагліну). З іншого боку, за умов пошкодження ендотелію оголюється м'язово-еластична мембрана судин, що підвищує їх чутливість до вазоактивних речовин [40, 170]. Пошкодження ендотелію сприяє розвитку змін, що лежать в основі ПЕ, зокрема підвищенню проникності судин та їх чутливості до вазоактивних речовин, втраті їх тромборезистентних властивостей з формуванням гіперкоагуляції та створенням умов для генералізованого вазоспазму. Ендотелію притаманна властивість реагувати на різні гуморальні зміни навколишнього середовища продукцією судинорозширюючих (ендотелій релаксуючий фактор, простаглілін, ендотеліальний гіперполяризуючий фактор) та судинозвужуючих (ендотелін, тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландин Н<sub>2</sub>, ангіотензин II) факторів, баланс яких визначає тонус гладких м'язових клітин і є досить важливим у регулюванні артеріального тиску (АТ). Ендотелій контролює АТ, зворотний тиск, що створюється м'язовим шаром судин [29, 163].

Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції при ПЕ:

- на першому етапі виникає недостатня перфузія плаценти та порушується розвиток плаценти;
- на другому етапі розвивається пізня ендотеліальна дисфункція, що і призводить до клінічного синдрому ПЕ [35, 101].

Вважають, що порушення ремоделювання спіральних артерії може розглядатися як дефект, але не обов'язково первинний, що сприяє розвитку гестозу (зокрема ПЕ) [183, 186]. Порушення інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії при легкому (ПЕЛ) і середньому ступенях прееклампсії (ПЕС) супроводжується тільки в 40,0–50,0% вагітностей; при важкому ступені прееклампсії (ПЕТ) – в 71,0–75,0%, при цьому у 13,0–20,0% вагітних без ПЕ також спостерігається неповноцінність інвазії цитотрофобласта [101]. Недавні дослідження показують, що такі дефекти не є специфічними для ПЕ [171], вони можуть траплятися і при

відшаруванні плаценти, передчасному розриві плодових оболонок та при внутрішньоутробній загибелі плода, вказуючи що аномальна реконструкція спіральних артерії може бути важливим чинником для аномальної плацентації, але не є специфічним для ПЕ [171]. При ПЕ порушення обмінних процесів у плаценті призводять до дисбалансу між різними факторами регенерації судин (ангіогенезу). Дисбаланс ангіогенних і ростових факторів у ділянці матково-плацентарного бар'єру та дисбаланс цих факторів у крові вагітної призводить до артеріальної гіпертензії (АГ) та протеїнурії. Процеси, що провокують розвиток ПЕ, починаються в I триместрі вагітності, однак клінічні симптоми захворювання з'являються у II–III триместрах гестації [123].

При фізіологічно перебігаючій вагітності процеси ПОЛ і перекисного окиснення білків закономірно інтенсифікуються в кінці вагітності, ближче до терміну пологів, а при ПЕ дані процеси активізуються вже на ранній, доклінічній стадії, інтенсивно зростаючи пропорційно тяжкості процесу і досягаючи максимальних значень при важких формах ПЕ [90, 180]. При зіставленні показників ПОЛ і білків при ПЕ виявлено, що процеси окислювальної модифікації білків більш виражені, ніж ПОЛ. Це призводить до структурної дезорганізації клітинної мембрани, денатурації білків. Перекисні сполуки високої електрофільності здатні визивати окислювальну модифікацію різних біосубстратів [119, 129, 180]. Особливо дані процеси активуються на тлі гіпотиреозу [91]. При гіпотиреозі окислювальний стрес є наслідком збільшення виробництва вільних радикалів із зниженням потужності антиоксидантного захисту. Фермент тіреопероксидаза окислює йодид, у присутності перекисню водню ( $H_2O_2$ ) за допомогою NADPH як коферменту. Якщо функція ЩЗ субкомпенсована і не відбувається дейодування гормонів щитоподібної залози, ЩЗ стає основним місцем продукування  $H_2O_2$ . Даний каскад активується в результаті підвищеного рівня ТТГ, тим самим збільшуючи утворення  $H_2O_2$ , виснажуючи захисні механізми, зокрема глутатіонпероксидазу, та знижуючи синтез  $T_3$  і  $T_4$  з подальшим підвищенням рівня ТТГ і погіршенням функціонування ЩЗ [5].

Підвищення концентрації біомаркерів оксидативного стресу при зниженні концентрації антиоксидантів, таких як вітаміни С і Е в сироватці крові і тканинах у жінок на тлі ПЕ. Антиоксиданти відіграють важливу роль у підтримці клітинної функції при нормальній вагітності і діють шляхом інгібування перекисного окислення, тим самим захищаючи ферменти і білки [143, 206].

Окремі автори вважають [204], що в механізмі розвитку ПЕ важливу роль відіграє підвищений синтез цитокінів, що пов'язані з дисфункцією ендотелію.

Імунна дезадаптація може бути причиною розвитку ПЕ [47].

Встановлено, що ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) відіграють важливу роль у детоксикаційній активності плазми. Підвищений рівень вільних жирних кислот, нагромадження тригліцеридів клітинами ендотелію може бути фактором, що сприяє формуванню системного ендотоксикозу [34].

Важлива роль у розвитку ПЕ відводиться плацентарним анти-ангіогенним факторам, які, потрапляючи в материнський кровотік, спричиняють порушення функцій ендотелію, що веде до гіпертензії, протеїнурії та інших системних проявів розвитку ПЕ [218].

Доведено, що ПЕ є однією з основних причин виникнення ПД, частота якої коливається від 26,8% до 37,2% [1]. Перинатальна смертність при хронічній ПД сягає до 60,0% [50]. Особливістю перебігу вагітності на тлі ПЕ є ранній розвиток ПД, ступінь якої залежить від вираженості ПЕ. У більшості випадків при поєднанні тяжких форм ПЕ з ПД з'являються показання до дострокового переривання вагітності. Ранній початок ПЕ – до 32–34 тижнів вагітності і наявність ознак ФПН служать критеріями для прогнозування тяжкої ПЕ [100].

Нормальний розвиток плода в багатьох випадках залежить від стабільності матково-плацентарного й плодового кровообігу. У сучасній літературі обмежені відомості про кровообіг плода при патологічній вагітності, а саме – при ПЕ. Це однаково відноситься як до венозної, так і до артеріальної циркуляції у функціональній системі мати – плацента – плід [3]. Порушення кровообігу в маткових артеріях підвищує ризик розвитку ПД в 6–7 разів. У вагітних із



ПЕ і ПД, починаючи з 20–21 тижня, спостерігається вірогідне підвищення індексів судинного опору в маткових і спіральних артеріях. Найбільше підвищення периферичної судинної резистентності відбувається в 16–19 тижнів гестації, особливо в спіральних артеріях [202].

За останні 30 років зросла частота СЗРП при ПЕ з 55,0% до 67,0%, в основному внаслідок збільшення тяжких форм ПЕ [116]. Одним із способів припинення несприятливого впливу тяжкої ПЕ на стан матері та плода є передчасне розродження, однак це не вирішує дану проблему, оскільки термін вагітності при пологах визначає не тільки найближчі, але й віддалені результати розвитку дитини. Недоношеність і мала маса тіла для гестаційного віку пов'язані з підвищеним ризиком неонатальних ускладнень, у тому числі респіраторного дистресу плода, гіпоглікемії, судом, внутрішньо-черепних крововиливів і тривалої госпіталізації [194]. У довгостроковій перспективі, недоношені діти залишаються в групі підвищеного ризику затримки розвитку нервової системи, ожиріння, інсулін резистентності та серцево-судинних захворювань [130].

Недооцінка ступеня тяжкості ПЕ, а отже, неадекватне лікування і запізніле розродження є провідними причинами материнської смертності. Це пов'язано з частою розбіжністю наявних клініко-лабораторних та інструментальних даних з істинною тяжкістю патологічних змін у системі мати – плацента – плід, коли на тлі клінічно легкої або середньої тяжкості ПЕ раптово розвиваються такі тяжкі ускладнення, як еклампсія, передчасне відшарування плаценти, поліорганна недостатність [70, 116].

Раніше виділяли три ступені тяжкості гіпертензії: легкий, середній і важкий. Згідно з новими рекомендаціями ESC – 2011, вперше почали класифікувати легкий (140–159 / 90–109 мм рт. ст.) і важкий (> 160/110 мм рт. ст.) ступені АГ. До недавнього часу, згідно з рекомендаціями Американського коледжу акушерів-гінекологів, вважалось, що для оцінки ступеня тяжкості ПЕ слід використовувати тільки рівень діастолічного АТ (ДАТ). Але, починаючи з 2007 р., у рекомендаціях ESH було запропоновано оцінювати систолічний та діастолічний компоненти АТ, що й зазначено в уніфікованому клінічному про-

токолі «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України від 24.05.2012 р № 384) [89].

Відомо, що «класична триада Цангемейстера» (набряки, протеїнурія, АГ) діагностується тільки в 50,0–60,0% випадків. Досить часто ПЕ характеризується атипичним, «стертим» перебігом із моносимптомною клінікою [84]. Вплив вагітності на рівень АГ має фазний характер. Уже починаючи з кінця I триместру (8–12 тижнів), знижується ДАТ, у II триместрі (13–26 тижнів) до цієї тенденції приєднується і систолічний АГ (САТ), досягаючи рівня приблизно на 15 мм рт. ст. нижче до вагітності (феномен гіпотензивної дії вагітності, який маскує АГ). Така динаміка характерна як для нормотоніків, так і для пацієнток із гіпертензією. У III триместрі (33–40 тижні) АГ повертається до вихідного рівня або може навіть перевищувати його, що не розглядається як патологія, якщо не досягнуті значення САТ 140 мм рт. ст. та / або ДАТ 90 мм рт. ст. [62].

За даними різних авторів, від 30,0% до 70,0% вагітних з АГ  $\geq 140/90$  мм рт. ст., виявленим у жіночій консультації, мають нормальні показники АГ при повторному вимірюванні під час одного й того ж візиту, або впродовж одного дня спостереження в умовах денного стаціонару, або при повторному вимірюванні в домашніх умовах (так звана «гіпертензія білого халату») [128, 133, 148].

У світовій клінічній практиці консенсусна позиція відносно порогового значення ДАТ  $\geq 110$  мм рт.ст. як маркера тяжкої гіпертензії за останні роки не змінилась [144, 207]. Однак існують певні розбіжності відносно того, яке значення САТ слід вважати граничним для діагностики тяжкої гіпертензії. Так, Британська королівська колегія акушерів-гінекологів (2006 рік) пропонує діагностувати тяжку гіпертензію при значенні САТ  $\geq 170$  мм рт. ст., тоді як Американська (2002 рік) [144] та Канадська (2008 рік) клінічна настанова рекомендують орієнтуватися на показник САТ  $\geq 160$  мм рт. ст. Кілька досліджень продемонстрували, що САТ  $\geq 160$  мм рт. ст. асоціюється з підвищеним ризиком інсульту під час вагітності [203].

Рекомендації стосовно частоти повторних вимірювань АТ у разі виявлення тяжкої гіпертензії вирізняються в різних країнах. Так, Канадське товариство акушерів-гінекологів для підтвердження діагнозу «тяжка гіпертензія» рекомендує проводити повторне вимірювання АТ через 15 хвилин. Британські колеги створили такий стандарт при виявленні тяжкої гіпертензії: АТ має вимірюватись кожні 15 хвилин до стабілізації стану, а потім кожні 30 хвилин на початку моніторингу. Якщо обрано подальше консервативне ведення, жінка стабільна і не має симптомів, контроль АТ слід проводити кожні 4 години [207]. Американська колегія акушерів-гінекологів, у разі виявлення тяжкої гіпертензії, запропонувала використовувати проміжок у 6 годин між вимірюваннями для підтвердження діагнозу. Пацієнтка при цьому повинна знаходитись на ліжковому режимі [144]. В клінічному протоколі МОЗ України проведення повторних вимірювань для підтвердження тяжкої гіпертензії не рекомендується [26].

Протеїнурія при ПЕ являє собою клубочковий ендотеліоз. Подоцити утворюють щільну діафрагму, яка має вирішальне значення для підтримки розмір-селективного характеру клубочкової фільтрації у нирках, а зміни в подоцитах, як правило, пов'язані з протеїнурією при ПЕ. Це означає, що подоцити є важливою частиною втрати фільтраційної здатності нирок при ПЕ [224]. Визначення кількості білка в добовій порції сечі, як і раніше, вважають золотим стандартом діагностики протеїнурії [144, 207]. Вважається, що верхня межа норми складає 0,3 г у сечі, яка зібрана за 24 години [144, 207].

Збільшення проникності судинної стінки і екстравазація рідини та набряки є одним із проявів гестаційної ендотеліопатії. Близько 60,0% вагітних жінок під час вагітності мають набряки, що служать одним із діагностичних критеріїв ПЕ різного ступеня [62, 144, 207]. Проте низка досліджень продемонструвала, що навіть набряки обличчя не є чутливими та специфічними маркерами ПЕ [26, 122]. Крім того, вірогідного зв'язку набряків та надлишкового збільшення ваги жінки з підвищенням рівня перинатальної смертності не було знайдено [26].

До появи клінічних ознак, на ранніх стадіях пізнього гестозу, має місце гіперкоагуляція периферичної крові. Але кількість тромбоцитів зменшується за

2 тижні до клінічних проявів ПЕ – менше ніж  $180 \times 10^9/\text{л}$ . Зниження кількості тромбоцитів пов'язане з погіршенням захворювання і саме по собі є фактором ризику для матері. Однак до тих пір, поки число тромбоцитів не буде нижче  $100 \times 10^9/\text{л}$ , коагуляція не порушується [127]. Рівень сечової кислоти підвищується за 2–3 тижні до появи білка в сечі ( $\text{N} - 320 \text{ мкмоль/л}$ ), зниження показників фібриногену – на 20,0% від початкового рівня, підвищення Ht та Hb в динаміці – на 15,0–20,0%, зменшення рівня загального білка крові до 70 г/л та вмісту альбуміну менше ніж 50,0% – загроза виникнення ПЕ. Чим важчий ступінь ПЕ, тим більше виражені гіпопротеїнемія та диспротеїнемія. При важких формах гестозу спостерігається гіпопротеїнемія до 60 г/л і менше, зменшується кількість альбумінів, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт – 0,5 і нижче [17].

Вагітні жінки, котрі страждали від гіпертензії під час першої вагітності, знаходяться в групі підвищеного ризику розвитку цього стану при наступній вагітності. Чим раніше виникає АГ у період першої вагітності, тим вищий ризик рецидива. Жінки, в яких розвинулася гестаційна АГ або ПЕ, перебувають у групі ризику виникнення АГ або гострого порушення мозкового кровообігу в старшому віці, а також ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), венозних тромбофілій, ниркової недостатності, розвитку гіпотиреозу, цукрового діабету 2-го типу [62].

Враховуючи вище сказане, а також у зв'язку з відсутністю на сьогоднішній день консенсусу стосовно технології ведення вагітності з ПЕ до умов йодного забезпечення вважаємо актуальним вивченням розвитку ПЕ на тлі ПЩЗ і йододефіцитних станів.

## **1.2. Особливості розвитку прееклампсії при йододефіцитних станах**

Проблема ведення прееклампсії на тлі ПЩЗ, яка супроводжується порушенням її функції значно погіршують акушерські і перинатальні наслідки ро-

зродження [63, 64, 113]. Гормональні зв'язки між функцією щитоподібної залози у матері і плода, впливають на формування і функціонування ФПК як при фізіологічному розвитку вагітності, так у разі патології [6]. Сама вагітність суттєво впливає на функцію щитоподібної залози і при нестачі йоду призводить до зривів компенсаторних процесів та виникнення гестаційного гіпотиреозу [76].

В структурі ендокринної захворюваності розповсюдженість тиреоїдної патології серед населення України становить 51,0%, досягаючи 70,0% у Західному йододефіцитному регіоні. При цьому частота виникнення гіпотиреозу серед дорослих та дітей в Україні за останні 10 років зростає відповідно на 7,5% і 4,3% проти 0,5% і 0,12%, а розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу серед жінок репродуктивного віку досягає 13,6–17,4% [79].

Відомо, що закладка щитоподібної залози відбувається на 4–5-му тижні гестації. Перші ознаки гормональної активності ЩЗ з'являються в 6–8 тижнів, у 9–11 тижнів вже є ознаки секреторної зрілості залози, відбувається процес диференціювання епітелію, утворюються перші поодинокі фолікули, число яких зростає на 10–11-му тижні, коли з'являються перші сліди секреції [46]. На 10–12-му тижні ЩЗ плода набуває здатності накопичувати йод і синтезувати йодтироніни [152]. На 16–17-му тижні фетальна ЩЗ повністю диференційована. На термінах 18–24 і 33–35 тижнів вагітності функція фетальної ЩЗ знижується. На термінах 36–40 тижнів по всій залозі спостерігаються ознаки гіпофункції. Наведене свідчить, що в антенатальному періоді онтогенезу відбувається повне формування гістологічної і цитологічної структури ЩЗ у плода [46]. Фетоплацентарний бар'єр непроникний для гормонів щитоподібної залози і ТТГ, що робить фетальну гіпофізарно-тиреоїдну систему автономною [46]. Однак доведено принаймні часткове перенесення через плаценту гормонів материнської ЩЗ, які найбільш значимі на ранніх стадіях ембріогенезу. Саме дисбалансу тиреоїдних гормонів матері під час вагітності відводиться провідна роль у порушенні психоневрологічного розвитку дітей [184]. Крім того, активність фетальної ЩЗ цілком залежить від надходження йоду з материнського організму, яка може змінюватися при акушерській патології, зокрема у разі преєклампсії [153].

Зміна рівнів гормонів матері і плода відбуваються незалежно один від одного. Концентрація  $fT_4$  у плода в II триместрі внутрішньоутробного розвитку вище, ніж у матері, а  $fT_3$  – нижче. Вміст реверсивного біологічно інертного  $T_3$  у плода вища, ніж у матері. Активний трансфер материнського тироксину до плода відбувається з ранніх термінів вагітності, рецептори до тироксину в головному мозку плода визначаються вже в 8 тижнів, тому навіть помірний дефіцит материнських йодтиронінів у I триместрі вагітності може призвести до ураження ЦНС у малюків, що проявляється у відстроченому періоді зниженням когнітивних функцій і затримкою психоневрологічного розвитку [103].

Під час пологів вміст ТТГ у крові матері зростає в 10 разів у порівнянні з нормою одночасно із зростанням рівня цього гормону в крові плода. Це свідчить або про те, що під час пологів ТТГ проходить через плаценту і надходить до плода, або про те, що самі пологи здатні стимулювати викид ТТГ гіпофізом плода. Гормони ЩЗ матері відіграють важливу роль протягом усього гестаційного періоду. Вони стимулюють функцію жовтого тіла, що важливо для підтримки вагітності на ранніх термінах.

Взаємодію гіпофізарно-тиреоїдної і фетоплацентарної систем розглядають із позицій їх синергічного взаємовпливу, спрямованого на максимальне забезпечення фізіологічного розвитку плода [31]. Проте формування їх взаємодії під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів ризику створює передумови для розвитку патологічного процесу, наслідком якого є порушення функціонального стану ЩЗ, ПД з відповідними перинатальними ускладненнями. Функціональна активність ЩЗ вагітних, формування фетоплацентарних розладів у матері та перинатальних ускладнень у малюка перебувають у прямій залежності від адекватної забезпеченості жінки йодом упродовж усієї вагітності [45].

У вагітних із субклінічним гіпотиреозом на тлі ПЕ частіше спостерігається передчасне старіння плаценти, що проявляється підвищеною ехогенністю окремих ділянок, тканина плаценти має дрібнозернисту структуру з помірною звукопровідністю і потовщеною нечіткою базальною мембраною [113]. При огляді материнської поверхні плаценти відзначають її сірувато-рожевий колір,

жорсткуватість зі згустками крові і нерівномірними за величиною та формою котиледонами. Плацентарна тканина губчаста, нерівномірного кровонаповнення. Плодова поверхня має виражений судинний малюнок. Пупковий канатик дещо стоншений, діаметром до 1,5 см, переважно центрального прикріплення. Плацентарно-плодовий коефіцієнт становить 0,17 [22].

При органометричному аналізі плацент виявлено [32], що у породіль з гіпотиреозом, виявленим після 32 тижня вагітності є тенденція до збільшення розмірів і маси плаценти в порівнянні з жінками, у яких йододефіцит був виявлений до 12 тижнів вагітності і які отримували його корекцію протягом усієї вагітності, що може бути пояснене компенсаторною реакцією.

Для жінок із субклінічним гіпотиреозом як і при ПЕ характерний розвиток ПД і гіпоксії плода внаслідок ангіопатії і недостатнього розвитку термінальних ворсин, дистрофії позаворсинчастих структур хоріона, відкладання фібриноїду і солей кальцію на базальній та хоріальній пластинках [113]. Характерною особливістю неворсинчастих структур плаценти є посилення ознак дистрофії і загибелі цитотрофобласту в септах, клітинних острівцях і базальній пластинці внаслідок масивного фіброзування та відкладання смуг фібриноїду як на базальній, так і на хоріальній пластинках [49]. У цілому ці зміни відображають компенсаторно-приспосувальні реакції на гормональні, окисно-відновні та імунні порушення при субклінічному гіпотиреозі та ПЕ. Разом із тим, у частини жінок спостерігається значний розвиток патологічних змін плаценти: загибель клітин периферійного цитотрофобласту, кальцинози в базальній пластинці, утворення об'ємного міжворсинчастого фібриноїду, що свідчить про дистрофічні процеси в плаценті. Саме у таких жінок виявлено більшу частоту ПЕ, анемії, загрози передчасного переривання вагітності та гіпоксії плода [20, 23, 24].

У період гестації посилюється функція ЩЗ, адже в гестаційному періоді гормональні потреби наростають, тоді як постачання йодом материнської залози знижується. Гіпотиреоз загрожує викиднями, передчасними пологами, ПЕ, ПД, розвитком гіпотрофії та гіпоксії плода, післяпологовим тиреоїдитом у ма-

тері, а також зниженням інтелектуального потенціалу народжених дітей [151]. Діти від матерів із гіпотиреозом частіше народжуються в стані асфіксії, з проявами внутрішньоутробної гіпотрофії, порушеннями процесів грудного вигодовування та подальшого ослаблення імунітету [48, 181].

Причиною розвитку симптомів гіпофункції ЩЗ можуть бути як порушення метаболізму тиреоїдних гормонів, так і недостатнє їх утворення при дефіциті йоду. Хоч і помірне, але тривале зниження концентрації гормонів ЩЗ, що є характерним для субклінічного гіпотиреозу, сприяє появі глибоких функціональних порушень з боку нервової, ендокринної, серцево-судинної та інших систем, викликає розвиток дистрофії і своєрідного набряку в різних органах і тканинах [23].

Патогенез гіпотиреозу визначається дефіцитом тиреоїдних гормонів, що, як відомо, мають широкий спектр впливу на фізіологічні та метаболічні процеси організму. Як наслідок, пригнічуються усі види обміну, утилізації кисню тканинами, гальмуються окисні реакції, знижується активність різних ферментних структур, погіршується газообмін та основний обмін, що проявляється важкими порушеннями у діяльності нервової, серцево-судинної [161], ендокринної, травної та інших систем [164, 208].

Механізм гіпотиреозу у жінок із ПЕ є недостатньо вивчений, але зміни функції ЩЗ під час вагітності вказують на тісний взаємозв'язок циркулюючих гормонів ЩЗ, які тісно пов'язані з рівнем естрогенів [131]. Однак існують суперечливі думки про механізм та клінічне значення низьких концентрацій гормонів ЩЗ особливо при ПЕ, які пов'язані із зниженням концентрації білків плазми [167] та зростанню рівня ендотеліну [142], його механізм у жінок із ПЕ не дуже добре зрозумілий на тлі йододефіциту.

Доведено, що у породіль із первинним гіпотиреозом, порівняно зі здоровими, частіше розвивалася ПЕ (відносний ризик (ВР) 1,47; 99% довірчий інтервал (ДІ 1,20–1,81)), ПЕ в поєднанні з АГ (ВР 2,25; 95% ДІ 1,53–3,29), у них частіше відзначалися передчасні пологи (ВР 1,34 ; 99% ДІ 1,17–1,53) і потреба у індукуванні пологів (ВР 1,15; 99% ДІ 1,04–1,66), проведення кесаревого розти-



ну (ВР 1,13; 95% ДІ 1,11–1,54); після мимовільно початку пологів (ВР 1,38; 99% ДІ 1,14– 1,66). Крім того, їм значно частіше була потрібна інтенсивна терапія (ВР 2,08; 99% ДІ 1,04–4,15) [135].

Наявність гіпофункції ЩЗ на ранніх термінах вагітності асоційована з високою ймовірністю розвитку ПЕ, збільшенням ризику перинатальної смерті порівняно з нормальною функцією ЩЗ [198]. Наявність антитіл до тканини ЩЗ асоціювалася з високим ризиком порушень репродуктивної функції; невиношування вагітності, повторних абортів і передчасних пологів; виникненням в післяпологовому періоді тиреоїдиту у матері порівняно з таким при відсутності антитіл до ЩЗ. Відзначено, що у вагітних з субклінічним гіпотиреозом або наявністю антитіл до ЩЗ мають високий ризик розвитку ускладнень, зокрема ПЕ, перинатальної смертності та невиношування вагітності [198].

Навіть незначне відносне зниження рівня тиреоїдних гормонів у вагітної супроводжується патологічними змінами у всіх ланках обміну речовин, мікроциркуляції, судинному тонусі, імунному і гормональному гомеостазі [37]. Як відомо, гормони ЩЗ є центральним регулятором обміну речовин і гемодинаміки [125]. При мінімальній тиреоїдній дисфункції підвищена потреба в гормонах ЩЗ супроводжується зниженням рівня fT<sub>4</sub> у крові вагітної. Незначне зниження рівня fT<sub>4</sub> при вагітності супроводжується компенсаторним посиленням процесів периферичного дейодування і підвищенням рівня fT<sub>3</sub> у крові вагітної. Посилення периферичного дейодування у вагітної не в змозі адекватно забезпечити потребу плода в гормонах ЩЗ: в тканинах плода простежується значне зниження рівня тиреоїдних гормонів, що призводить до порушення функціональної активності ЩЗ новонароджених.

Периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів також набуває специфічних змін. Плацента експресує дейодиназу 2-го типу – селенозалежні ферменти, що здійснюють перетворення T<sub>4</sub> на T<sub>3</sub>, забезпечуючи компенсаторне підвищення рівня останнього, більш активного гормону. Крім того, у плаценті виробляються дейодинази 3-го типу, що трансформують T<sub>4</sub> у реверсивний T<sub>3</sub>(pT<sub>3</sub>), а також T<sub>3</sub> у T<sub>2</sub> (дийодтирозин), тобто перетворюють тиреоїдні гормони на

біологічно неактивні метаболіти. При цьому відбувається дейодування тиреоїдних гормонів матері, що забезпечує плід додатковою кількістю йоду. З огляду на це, а також на зростання ниркового кліренсу йоду, материнський організм, особливо в регіонах із нестачею йоду, потребує додаткового надходження цього мікроелементу [150, 165].

Нестача тиреоїдних гормонів в організмі призводить до функціональних та морфологічних змін в органах і системах, що дає можливість передбачити їх роль у розвитку ПД при субклінічному гіпотиреозі [23]. Додатковими факторами розвитку ПД та дистресу плода при субклінічному гіпотиреозі є порушення реактивності в системі крові, зміни центральної та периферичної гемодинаміки, імунної системи організму, а також посилення ПОЛ та білків на тлі зниження АОСЗ [23]. ПД при гіпотиреозі розвивається, за даними авторів [13], у 70,0% випадків. Патогенетичні механізми цієї патології закладаються вже на ранніх термінах вагітності. Прогнозування та профілактика хронічної ПД нині базується на концепції виділення груп високого ризику, а саме: роль екстрагенітальних захворювань із гіпертензійним синдромом і порушеннями жирового обміну [103].

Рівень загального Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> є нижчими, а ТТГ збільшується в жінок із ПЕ в третьому триместрі вагітності [142, 167]. Більш високі рівні Т<sub>4</sub> поряд із низькими рівнями Т<sub>3</sub> і fТ<sub>4</sub> спостерігалися при ПЕ [192], рівень Т<sub>3</sub> значною мірою пов'язаний із зниження плазмової концентрації альбуміну в жінок із ПЕ [167]. Було висловлено припущення, що зниження концентрації в сироватці крові гормонів ЩЗ при ПЕ може бути пов'язано з втратою білка, особливо тироксин зв'язуючого глобуліну (ТЗГ) і білка гормонів у сечі [191]

Ендотеліальна дисфункція клітини відіграє важливу роль у патогенезі ПЕ. Зниження гормонів ЩЗ у сироватці крові матері корелює з тяжкістю ПЕ або еклампсії і високим рівнем ендотеліну [142]. Вагому роль у даних процесах відіграє оксид азоту. Оксид азоту, звільнений з ендотеліальних клітин, регулює секрецію гормонів ЩЗ шляхом модуляції регіонарного кровотоку. Дослідження на тваринах показали, що вивільнення оксиду азоту змінюється при гіпотиреозі

[192]. Зниження концентрації в сироватці крові ТЗГ, Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> також може бути внаслідок недостатнього вироблення естрогену плацентою через ПД у жінок із ПЕ [167]. Т<sub>4</sub> концентрація не пов'язана з альбуміном плазми. Зниження гормонів ЩЗ з супутнім збільшенням рівня ТТГ корелює з тяжкістю ПЕ [167]. Низькі рівні Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> поряд із високим титром ТТГ спостерігалися на пізнішому етапі розвитку ПЕ. Т<sub>4</sub> і Т<sub>3</sub> концентрації при ПЕ та еклампсії жінок позитивно корелює з масою тіла при народженні дітей [142, 191]. Спостерігається негативна кореляція між масою при народженні немовлят і рівень ТТГ у пацієток із ПЕ [167]. Статистично значуща більша кількість випадків ПЕ (76,7%) спостерігалася у вагітних з аномально високим рівнем ТТГ. Захворювання ЩЗ самі по собі є чинником, що призводить до розвитку ПЕ [215]. Якщо рівень ТТГ більше 5 мМО/мл, тобто в 4,8 разу зростає ризик розвитку ПЕ [217]. Рівень ТТГ упродовж першого триместру вагітності значно нижчий унаслідок перехресної реактивності хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), що виробляється плацентою. Оскільки продукція ХГЛ є максимальною на 9–11-му тижні гестації, а далі поступово зменшується, рівні ТТГ, як правило, низькі у I-му триместрі і зростають наприкінці вагітності [146]. Відповідно рівень Т<sub>4</sub> зазвичай найвищий у I-му триместрі та знижується на пізньому терміні вагітності.

Вагітність може викликати порушення функції ЩЗ. Це називається синдром еутиреоїдного хворого, і найбільш частим проявом є низький Т<sub>3</sub> (низький рівень Т<sub>3</sub> у присутності нормального ТТГ і Т<sub>4</sub>) [219].

Середній рівень ТТГ був значно збільшений без супутнього збільшення fT<sub>3</sub> і fT<sub>4</sub> при ПЕ в порівнянні з нормальною вагітністю. Автори припустили, що аномальні рівні ТТГ можуть бути пов'язані з ризиком виникнення ПЕ [166].

Тиреоїдні гормони справляють істотний вплив на гемодинамічні параметри організма, зокрема, ЙДЗ можуть призвести до спазму гладких м'язів у системних і ниркових судинах, що призводить до підвищення ДАТ, периферичного судинного опору і зниження тканинної перфузії [5, 73, 115, 121, 175].

Дисфункція ЩЗ може бути пов'язана з протеїнурією, яка, як відомо [124], призводить до підвищеного виділення Т<sub>4</sub> і ТЗГ. Рідко були зареєстровані випадки [137, 214], протеїнурії, що призводить до втрат ТЗГ і Т<sub>4</sub>, що не може бути компенсоване організмом.

Sahu M. T. et al. (2010) виявили позитивний взаємозв'язок між явним і субклінічним гіпотиреозом і значний несприятливий вплив на здоров'я плода і матері, в тому числі розвиток гіпертонії, ЗРП і антенатальної загибелі плоду [178].

Wolfberg A. J. et al. (2005) також показали, що вагітні жінки з гіпотиреозом, можуть піддаватися підвищеному ризику розвитку ПЕ навіть після лікування [177].

У вагітних жінок із ПЕ спостерігається збільшення рівня ТТГ і зниження вільного і загального рівня Т<sub>4</sub> і Т<sub>3</sub> [191, 210, 209]. Дослідження рівні тиреоїдних гормонів у сироватці крові, ціломічній і амніотичній рідині 72 здорових жінок, що перервали вагітність, а також у сироватці крові їх плодів показали, що зниження рівня fT<sub>4</sub> у вагітних (навіть якщо воно відбувається в межах допустимих значень) може призвести до зниження рівня fT<sub>4</sub> в ціломічній рідині і в сироватці крові плода, тобто зумовити гіпотироксинемію плода, що може несприятливо позначитися на нормальному розвитку його органів і систем, в першу чергу головного мозку [141]. Дані, підтвержені в експериментальному дослідженні, виконаному Lavado R. et al. (2001), показали, що у мишей у фетальному періоді гіпотироксинемія розвивається, навіть якщо у вагітної на тлі зниженого рівня fT<sub>4</sub> зберігається нормальний рівень Т<sub>3</sub>, що підкреслює значимість підтримки у вагітних нормального рівня fT<sub>4</sub> [149]. Дослідженнями встановлено, що легкий гіпотиреоз трапляється при протеїнуричній ПЕ, де концентрація Т<sub>3</sub> відображає тяжкість ПЕ [211]. Ця думка підтверджується тим фактом, що рівень протеїнурії почав знижуватися з нормалізацією рівня ТТГ до припинення самої вагітності. Для лікування ПЕ на тлі гіпотиреозу, важливо досягти еутиреоїдного стану (що визначається нормальним рівнем ТТГ) [173].

Встановлено, що у жінок із позитивними анти-ТПО існує тенденція до більш високої поширеності гестаційної гіпертензії та перинатальних втрат, особливо загибелі плода [169, 212]. Встановили позитивний кореляційний зв'язок між анти-ТПО і анти-ТТГ і ПЕ [213].

Мянністе Т. та ін. (2010) не виявили відмінностей між дисфункцією ЩЗ, ТПО антитілами і ПЕ [214].

Окремі автори [205] вказують, що між частотою ПЕ та еклампсії і гіпотиреозом немає істотних відмінностей, крім асоціації низького рівня Т<sub>3</sub> з гестаційною гіпертонією, легкою або важкою ПЕ та еклампсією.

Таким чином, у літературі існують суперечливі дані про частоту розвитку ПЕ на тлі ЙДЗ. Ще більшою мірою вирізняються уявлення про особливості розвитку ПД. Практично відсутні дані про гемодинамічні зміни у ФПК у вагітних із ПЕ на тлі йододефіцитної патології.

### **1.3. Сучасні підходи до ведення вагітних із прееклампсією на тлі йододефіциту**

У даний час не існує ефективного препарату для лікування ПЕ. Отже, її профілактика є дуже важливою. ПЕ асоціюється з дефіцитом внутрішньосудинної продукції простацикліну і надлишковою продукцією тромбоксану, який має судинозвужувальну дію і є стимулятор агрегації тромбоцитів. Застосування антитромбоцитарних агентів, в основному аспірину (АСК) у ранніх термінах вагітності з метою профілактики розвитку ПЕ [187]. Низька доза АСК являє собою препарат, який знижує продукцію тромбоксану без зменшення виробництва простацикліну [157], запобігаючи звуженню кровоносних судин і порушенню згортання крові, які характерні для ПЕ [222]. Доза коливається від 60–150 мг на день, розпочата між 13 до 26 тижнів вагітності в різних дослідженнях [157, 159, 187]. При прийомі 150 мг АСК на день після 23 тижня вагітності у хворих з аномальними показниками кровотоку в маткових артеріях (МА) не

мали суттєвого впливу на рівень розвитку ПЕ [159]. Проте, інше дослідження показало, що лікування АСК призвело до значного зниження ПЕ у пацієток із порушени кровоплином у МА [126].

Серед трансмембранних змін велике значення мають порушення кальцієвого обміну, що, за даними деяких авторів [28, 88], призводять до виникнення гіпотензивного синдрому. Порушення гомеостазу  $\text{Ca}^{++}$ , зокрема його трансмембранного обміну, призводять, у свою чергу, до порушення трансмембранного транспорту моновалентних катіонів (зокрема  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ ). Підвищення вмісту, особливо  $\text{Na}^+$ , призводить до посилення гідрофільності тканин, набряків. Тому використовують препарати кальцію 2 г/добу (у перерахунку на елементарний кальцій), починаючи з 16 тижнів вагітності.

Особливість надання допомоги залежить від стану вагітної, параметрів АТ та протеїнурії. У разі відповідності стану вагітної критеріям ПЕЛ при терміні гестації до 37 тижнів можливий нагляд в умовах стаціонару денного перебування. Медикаментозну терапію не призначають. Не обмежують вживання рідини та кухонної солі [26].

Застосування гіпотензивних препаратів рекомендується тільки при ДАТ > 100 мм рт. ст. При ПЕ в зв'язку з підвищеною вазоконстрикцією виділяється велика кількість норадреналіну і серотоніну. Для боротьби з гіперадренергічною стимуляцією призначення відповідно до наказу МОЗ України, рекомендуються: метилдофа по 0,25–0,5 г. 3–4 рази на добу (максимальна доза не більше 3 г/добу); у разі недоношеної вагітності добова доза метилдофи не повинна перевищувати 2,0 г, оскільки це може призвести до розвитку меконіальної непрохідності в недоношених новонароджених; ніфедипін по 10 мг 2–3 рази на добу (максимальна добова доза не більше 100 мг) [26]. Метилдофа проникає через гематоенцефалічний бар'єр і в ЦНС, подібно клофеліну, стимулює центральні  $\alpha_2$ -адренорецептори, тим самим гальмуючи синаптичну імпульсацію, що призводить до зниження АТ. Гіпотензія супроводжується зниженням частоти серцевих скорочень, зменшенням серцевого викиду і зниженням периферичного судинного опору.

Слід зазначити, що дія метилдофи відстрочена в перші 48–72 год, тому для купірування швидко наростаючих значень АТ цей препарат не використовують [26]. У таких випадках його необхідно призначати разом з інгібіторами  $\text{Ca}^{++}$ , зокрема ніфедипіном, який має короткий період напіврозпаду і ефективно знижує АТ вже в період від 5 до 10 хв після його введення. Тривалість гіпотензивного ефекту – до 6 год. Необхідно відзначити, що одним із побічних ефектів ніфедипіну, який трапляється найбільш часто є головний біль, який не можна плутати з головним болем, що виникає при ПЕТ. Слід підкреслити, що антагоністи  $\text{Ca}^{++}$  необхідно призначати з великою обережністю, оскільки вони можуть призвести, по-перше, до ішемічних порушень і до посилення ПД; по-друге – до неконтрольованої гіпотонії у матері [99].

Використовують спазмолітики, які безпосередньо діють на гладкі м'язи судинної стінки, що мають також і гіпотензивну дію: 1–2 мл 1–2% розчину папаверину гідрохлориду, 2–4 мл 0,5–2% розчину дібазолу в/м або в/в, 2 мл 1% розчину апрофену в/м, 2–4 мл 2% розчину но-шпи в/м, 10 мл 2,4% розчину еуфіліну в/в [17].

До 34 тижнів із метою профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода призначають кортикостероїди, а саме: дексаметазон по 6 мг через кожні 12 годин 4 рази протягом 2 діб. Загальновідомо, що їх дія в плані профілактики респіраторного дистрес-синдрому у плода триває протягом 3 діб після їх відміни, тому введення дексаметазону необхідно проводити в чітко розраховані дні з урахуванням передбачуваного терміну розродження [26].

В даний час рекомендується також введення такого гіпотензивного засобу, як лабеталол. Препарат відноситься до групи  $\beta$ -адреноблокаторів 3-го покоління, які поряд з  $\beta$ -адренорецепторами додатково блокують адренорецептори. Така одночасна блокада забезпечує швидкий і надійний антигіпертензивний ефект. Лабеталол істотно не впливає на величину серцевого викиду і частоту серцевих скорочень. Його застосовують спочатку внутрішньовенно по 10 мг (1 мл 1%). Якщо через 10 хв не спостерігається зниження ДАТ менше 110 мм рт. ст., додатково вводять ще 20 мг (2 мл 1%) препарату. Таким чином, під контро-

лем ДАТ кожні 10 хв вводять додатково 40 мг, потім 80 мг, максимально до 300 мг лабеталола. При застосуванні лабеталола можливі запаморочення, головний біль, нудота, запор або діарея, відчуття втоми, свербіж шкіри. Препарат проти-показаний хворим із вираженою серцевою недостатністю, атріовентрикулярною блокадою.

Ще з 70-х років минулого сторіччя в літературі публікуються дані про те, що  $\beta$ -адренергічні блокатори можуть сприяти виникненню СЗРП у зв'язку з їх переважним впливом на плацентарний лактоген (ПЛ) [140]. Лабетолол має перевагу, оскільки при сильній гіпертензії його можна призначати спершу перорально, а згодом, за необхідності, вводити внутрішньовенно. Однак, враховуючи той факт, що лабетолол рекомендується для лікування тяжкої форми ПЕ, а тривалість такого лікування, як згадувалося вище, зазвичай не повинна перевищувати 24 год, вказаний негативний вплив препарату на плід у цих тимчасових інтервалах, ймовірно, не має значення.

Крім адреноблокаторів, антагоністів  $\text{Ca}^{++}$  і гіпотензивних препаратів центральної дії, для зниження АТ при тяжкій формі ПЕ рекомендується використовувати також периферичні вазодилататори, зокрема гідралазин, який діє безпосередньо на гладку мускулатуру артеріальної стінки. З цією метою 20 мг (1 мл) гідралазина розчиняють в 20 мл фізіологічного розчину і вводять внутрішньовенно по 5 мл (5 мг) кожні 10 хв, поки ДАТ не знизиться до безпечного рівня (90–100 мм рт. ст.). При необхідності продовжують внутрішньовенне введення гідралазина по 5–10 мл щогодини або по 12,5 мг внутрішньом'язово кожні 2 год.

Для лікування ПЕ тяжкого ступеня використовується клонідин, який, як і метилдофа, є антигіпертензивним препаратом центральної дії. Його призначають по 0,5–1 мл 0,01% в/в або в/м або по 0,15–0,2 мг під язик 4–6 разів на добу.

Враховуючи, що при ПЕ відзначається гіперкоагуляція і підвищення агрегації формених елементів крові, показано введення дезагрегантних препаратів, зокрема призначення низькомолекулярних декстранів: реополіглюкіну



400 мл, гемодезу 200 мл в/в. Декстриани мають і дегідратаційні властивості, оскільки створюють у судинному руслі високу транзиторну концентрацію колоїдів, які відволікають воду із тканин в кров'яне русло, що зменшує гіповолемію. В певних випадках у комплексній терапії може проводитись гемодилуція.

Рекомендується з метою дезагрегації призначати компламін 300 мл в/в 20 крапель за 1 хв або трентал під контролем АТ до 150 мг в розчині реополіглюкіну або гіпертонічному розчині глюкози. Одночасно призначати ці препарати неприпустимо.

Ефективне введення курантилу і солкосерилу в/в крапельно. При вираженому ДВС показано призначати гепарин під контролем коагулограми. Гепарин також покращує матково-плацентарний кровообіг, є антагоністом серотоніну і альдостерону.

Лікування гіпопротеїнемії з одночасним поповненням гіповолемії досягається введення білкових препаратів: розчину альбуміну, свіжозамороженої плазми. Інфузійну терапію у хворих із ПЕ необхідно проводити індивідуально під контролем ОЦК, гематокритного числа, центрального венозного тиску, гемодинаміки і діурезу. При виражених набряках після ліквідації гіповолемії показано з обережністю призначення осмодіуретиків.

В комплексну терапію ПЕ рекомендується включати есенціале – 1 капсула 3 рази на добу або 5 мл в 200 мл 10% розчину глюкози в/в крапельно, вобензим по 5 драже 3 рази на день 2–3 тижні [17].

Перехід до ведення вагітної за алгоритмом ПЕТ здійснюють у випадках наростання хоча б однієї з таких ознак:

- ДАТ > 110 мм рт. ст.;
- головний біль;
- порушення зору;
- біль у епігастральній ділянці або правому підребер'ї;
- ознаки печінкової недостатності;
- олігурія (< 25 мл/год.);

- тромбоцитопенія ( $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- ознаки ДВЗ-синдрому;
- підвищення активності АЛАТ та АсАТ [26].

Як антиконвульсант з одночасною антигіпертензивною дією використовують сульфат магнію. Мета магnezіальної терапії – підтримка концентрації іонів магнію в крові вагітної на рівні, потрібному для профілактики судом. Введення сульфату магнію пацієнткам із ПЕ знижує небезпеку виникнення нападу еклампсії. У вагітних, яким призначений сульфат магнію, простежується на 58,0% менший ризик виникнення нападу еклампсії (95% СІ 40,0–71,0%) [140]. Сульфат магнію ( $\text{MgSO}_4$ ) використовується як лікарський засіб для лікування та профілактики судом при ПЕТ та еклампсії [162, 196]. Слабкий судинорозширювальний ефект у материнському кровоплинні [156], а також захисний ефект на ендотеліальні клітини [140]. Крім того, було показано, що даний препарат дозволяє відновити оксигенацію головного мозку [136]. Стартову дозу (дозу насичення) – 4 г сухої речовини (16 мл 25%-го розчину сульфату магнію) вводять шприцом дуже повільно протягом 15 хвилин (у разі еклампсії – протягом 5 хвилин). Зважаючи на те, що концентрований розчин сульфату магнію може викликати значне подразнення стінки вени, у яку проводиться інфузія (аж до некрозу), стартову дозу сульфату магнію розчиняють в 0,9 % розчині хлориду натрію чи розчині Рингера-Локка. Для цього у стерильний флакон з 34 мл розчину вводять 4 г магнію сульфату (16 мл 25 %-го розчину).

Підтримуючу терапію стандартно починають із дози 1 г сухої речовини сульфату магнію на годину. За такої швидкості введення концентрація магнію у сироватці крові досягне 4–8 ммоль/л (терапевтична концентрація) через 18 годин. При введенні зі швидкістю 2 г/год. – через 8 годин, а при швидкості 3 г/год. – через 2 години. Розчин для підтримуючої терапії сульфатом магнію готують таким чином: 7,5 г сульфату магнію (30 мл 25 %-го розчину) вводять у флакон, що містить 220 мл 0,9 % розчину хлориду натрію чи розчину Рингера-Локка. Отриманий 3,33 % розчин сульфату магнію необхідно вводити через допоміжну лінію крапельниці (паралельно інфузійній терапії). Швидкість введення

ня розчину підбирають згідно зі станом вагітної – від 1 г/год. (10–11 крапель) до 2 г/год. (22 краплі/хв.) або 3 г/год. (33 краплі/хв.) [26].

Результати випробувань застосування магnezіальної терапії показали зниження неонатальних ускладнень. Вагітність у даних умовах була продовжена в середньому на 7 і 15 днів, відповідно, при термінах вагітності 28–34 тижні і 28–32 тижні, причому материнських ускладнень не відзначалося [176].

Важливе значення має ведення вагітних із ПЕ на тлі гіпотиреозу. Доведено, що при веденні вагітних необхідно визначати як рівень ТТГ, так і рівень fT<sub>4</sub>, враховувати той факт, що рівень ТТГ у перші два тижні вагітності може бути знижений у 25,0–30,0% вагітних, що не є патологією. У III триместрі фізіологічної гестації може визначатись низьконормальний або знижений рівень fT<sub>4</sub> при нормальному рівні ТТГ [39].

Більша частина йоду, що надходить в організм людини, виділяється із сечею. За даними ВООЗ, оцінка забезпеченості організму йодом базується на показнику медіани йодурії (Me), мкг/л у вагітних жінок [72]. Екскреція йоду з сечею є надійним свідченням балансу йоду в організмі вагітної. У період вагітності Me в сечі від 150 до 249 мкг/л визначає популяцію, в якій немає дефіциту йоду.

Недостатнє надходження йоду до організму призводить до розвитку ЙДЗ (Iodine Deficiency Disorders, IDD) [220]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила цим терміном спектр патологічних станів, що розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту, виникненню якого можна повністю запобігти за умов адекватного споживання йоду [220, 221].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, норма вживання йоду залежить від віку й окремих періодів життя людини та складає від 90 мкг/добу у дітей дошкільного віку до 250 мкг/добу у жінок під час вагітності та лактації, а за даними Американського Інституту Медицини (АІМ, США) рекомендована дієтична норма споживання йоду для матерів-годувальниць є ще більшою – 290 мкг на добу [220]. У той же час реальне споживання йоду однією особою на більшій частині території України не перевищує 40–70 мкг в день, що зумовлює стан

дефіциту йоду різного ступеня важкості [53]. Вагітність – це період найбільшого ризику формування ЙДЗ, вже на етапі її планування жінкам доцільне призначення індивідуальної йодної профілактики фізіологічними дозами йоду (200 мкг на день) у вигляді точно дозованих лікарських препаратів (наприклад, йодомарин 100/200). Йодну профілактику необхідно продовжувати впродовж усього періоду вагітності і грудного вигодовування [107].

Відомо, що при нестачі йоду під час вагітності посилюється активація ПОЛ, яка при фізіологічному перебігу вагітності стабілізується у III триместрі вагітності завдяки підвищенню потенційної властивості АОСЗ [96]. В той же час, у вагітних із субклінічним гіпотиреозом та ПЕ диспропорція в системі ПОЛ/АОСЗ ще більше посилюється, що вимагає активної медикаментозної корекції [96]. Посилення ПОЛ сприяє розвитку ПД [51].

В терапії ПД важливе значення має нормалізація АОСЗ, що позитивно впливає на транспортну функцію плаценти. Серед натуральних і синтетичних антиоксидантів найпоширенішим є вітамін Е, який перешкоджає утворенню токсичних біохімічних продуктів у крові у процесі ПОЛ; сприяє зниженню активності окислювального стресу; стабілізує клітинну мембрану; захищає клітинні структури від руйнування вільними радикалами; регулює синтез білків і проліферацію клітин; бере участь у біосинтезі гемі; покращує процеси тканинного дихання; активує синтез білка, імуноглобулінів і факторів неспецифічного захисту [103].

В даних процесах дослідження функції ЩЗ як під час фізіологічної вагітності, так і при ПЕ приділяється недостатньо уваги і зводиться лише до визначення її розмірів без урахування функціонального стану та ускладнень, які виникли на тлі існуючих розладів. Така недооцінка може зумовити вибір неадекватної тактики лікування та призвести до виникнення тяжких ускладнень при вагітності, пологах, післяпологовому та неонатальному періоді [69, 114].

Це підтверджує думку авторів [51], що лікування гіпотиреозу у вагітних має бути розпочато негайно. Під час вагітності потреба у тироксині в середньому збільшується на 45,0% від розрахункової вихідної дози препарату. Якщо

вагітність наступила у жінки з компенсованим гіпотиреозом, то доза тироксину повинна бути збільшена у відповідності зі збільшеною потребою в ньому. У випадку, коли гіпотиреоз (як маніфестний, так і субклінічний) виявлений під час вагітності, необхідно негайно призначати жінкам повну замісну дозу препарату [103].

Основним принципом лікування вагітних, які страждають на гіпотиреоз, є замісна терапія при зниженій функції ЩЗ [74]. Для цього призначають L-тироксин. Препарати тироксину є препаратами вибору для замісної терапії гіпотиреозу. Левотироксин представляє собою синтетичний тироксин (його натрієва сіль), який повністю ідентичний тироксину, що продукується ЩЗ. Добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, причому при гіпотиреозі його всмоктування не порушене. Дозування левотироксину розраховують на вагу тіла пацієнтки: 1,6 мкг на 1 кг ваги тіла плюс 50–75 мкг або 2,3 мкг на 1 кг ваги тіла на добу. Контроль адекватності терапії здійснюється за рівнем ТТГ і fT<sub>4</sub>, які рекомендують досліджувати кожні 10–12 тижнів. Метою лікування є підтримка низьконормального рівня ТТГ і висококонормального рівня fT<sub>4</sub> [39]. Також для лікування гіпотиреозу можуть використовуватися такі препарати:

Тиреотом-форте (30 мкг ліотироніну, 120 мкг левотироксину) призначають, починаючи з 0,5–1 таблетки на добу, збільшуючи з інтервалами в 2–4 дні до підтримуючої дози 1–2 таблетки.

Трийодтиронін (ліотиронін) призначають спочатку по 10–20 мкг/добу, згодом призначають підтримуючу дозу 25–50 мкг/добу.

Тиреотом (містить в 1 табл. 10 мкг ліотироніну, 40 мкг левотироксину) призначають, починаючи з 0,5–1 табл. на добу, збільшуючи з інтервалами в 2–4 дні до підтримуючої дози 3–6 таблетки.

Тиреокомб (містить в 1 табл. 70 мкг тироксину, 10 мкг трийодтироніну, 150 мкг KI) призначають по 0,5–2 табл. на добу, поступово збільшуючи до підтримуючої дози 1–4 табл. на добу.

Дозу і препарат підбирають індивідуально. Лікування починають із малих доз, збільшуючи дозу кожні 7–10 днів з урахуванням клінічного стану [24].

Контроль здійснюють шляхом дослідження ТТГ і  $fT_4$ , рівень яких повинен бути нормальним. Адекватній компенсації гіпотиреозу відповідає підтримка рівня ТТГ у межах 0,4–2,0 мОд/л [69].

Тиреоїдні препарати можуть сприяти виникненню серцевої недостатності. Для підвищення толерантності до тиреоїдних гормонів призначають  $\beta$ -адреноблокатори у невеликих дозах. Трийодтиронін і тироксин проходять трансплацентарно. При призначенні препаратів ЩЗ можливий розвиток гіпертиреозу у плода [74].

Наведене вище не викликає сумніву в доцільності розробки і удосконалення лікувально-профілактичних заходів та технології ведення вагітності у жінок із ПЕ на тлі йододефіцитної патології з урахуванням йодного забезпечення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Групи обстежених вагітних жінок

Для аналізу розповсюдженості ЙДЗ серед вагітних із прееклампсією в різних кліматогеографічних регіонах області – низинній, передгірській та гірській територіях – використовували офіційний статистичний матеріал Управління охорони здоров'я в Закарпатській області.

Відповідно до поставлених нами мети і завдань наукового дослідження був розроблений алгоритм дослідження, який включав:

*Перший етап* – вивчення поширеності ПЩЗ, ПЕ у вагітних регіону Закарпаття та проведення вибіркового ретроспективного аналізу гестаційного процесу в 300 вагітних, які були виділені в три репрезентативні клінічні групи:

I група (n=100) – вагітність, ускладнена ПЕ без йододефіциту;

II група (n=100) – вагітність, ускладнена ПЕ на тлі йододефіциту;

КГ (n=100) – фізіологічна вагітність без ендокринної і соматичної патології.

З метою поглибленого дослідження проведений аналіз клініко-лабораторних показників у 200 вагітних жінок із ПЕ, які постійно мешкають в умовах природного йодного дефіциту Закарпатської області [43]. Вагітні жінки були поділені на дві однорідні за складом репрезентативні групи, котрі мали приблизно однакові житлово-побутові умови, не було суттєвої різниці у віці, соматичній патології та в репродуктивному анамнезі. Із них у 100 (100%) верифікований діагноз ПЕ на тлі йододефіциту (дифузного зобу I-II ступенів).

*Другий етап* – проведення в порівняльному аспекті поглибленого комплексного обстеження з 22 по 39 тиждень вагітності. Обстежені вагітні були розподілені на 3 групи: III групу склали 50 вагітних, у кінці II та на початку III триместра, у яких діагностовано ПЕ і ПЩЗ на тлі йододефіциту, які в свою чер-

гу були розподілені за рівнем медіани йодурії на 2 підгрупи: III А (n=19); III Б (n=25). IV групу склали 50 вагітних, у кінці II на початку III триместра, у яких діагностовано ПЕ без ПЩЗ на тлі йододефіциту, які в свою чергу були розподілені за рівнем медіани йодурії на 2 підгрупи: IV А (n=18); IV Б (n=24). КГ (n=30) – соматично здорові вагітні з фізіологічним перебігом гестації.

*Третій етап* – порівняльна оцінка ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів у 50 вагітних (V групи), яким проводили лікувально-профілактичні заходи за розробленою нами методикою; та 50 вагітних (VI групи), яким лікувально-профілактичні заходи проводилися за традиційною методикою. Їх аналіз та розробка практичних рекомендацій до умов йодного забезпечення. Аналіз та корекція розробленої і апробованої в клінічних умовах комплексної терапії ПЕ у поєднанні з йододефіцитними станами та її впровадження в лікувальні заклади охорони здоров'я.

У досліджуваних групах проводилося поглиблене вивчення гемостазу, біохімічних змін і водно-електролітного обміну. Оцінювався функціональний стан ЩЗ і йодне забезпечення організму вагітних, визначався кровоплин у матково-плацентарній і плодово-плацентарній системах, біофізичний профіль плода у вагітних жінок з ПЕ на тлі йододефіциту. В залежності до йодного забезпечення організму вагітної оцінювались гормонопродукуюча і білковосинтетична функція плаценти, вивчалася роль оксидантної та антиоксидантної системи в затримці феталізації плаценти і розвитку ПД.

Стан новонароджених оцінювали за 10-бальною шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині життя, а також за показниками фізичного розвитку та особливостями перебігу раннього неонатального періоду.

Вагітні з ПЕ і гіпотиреозом спостерігалися сумісно з лікарем ендокринологом, терапевтом, невропатологом, офтальмологом.



## Дизайн дослідження

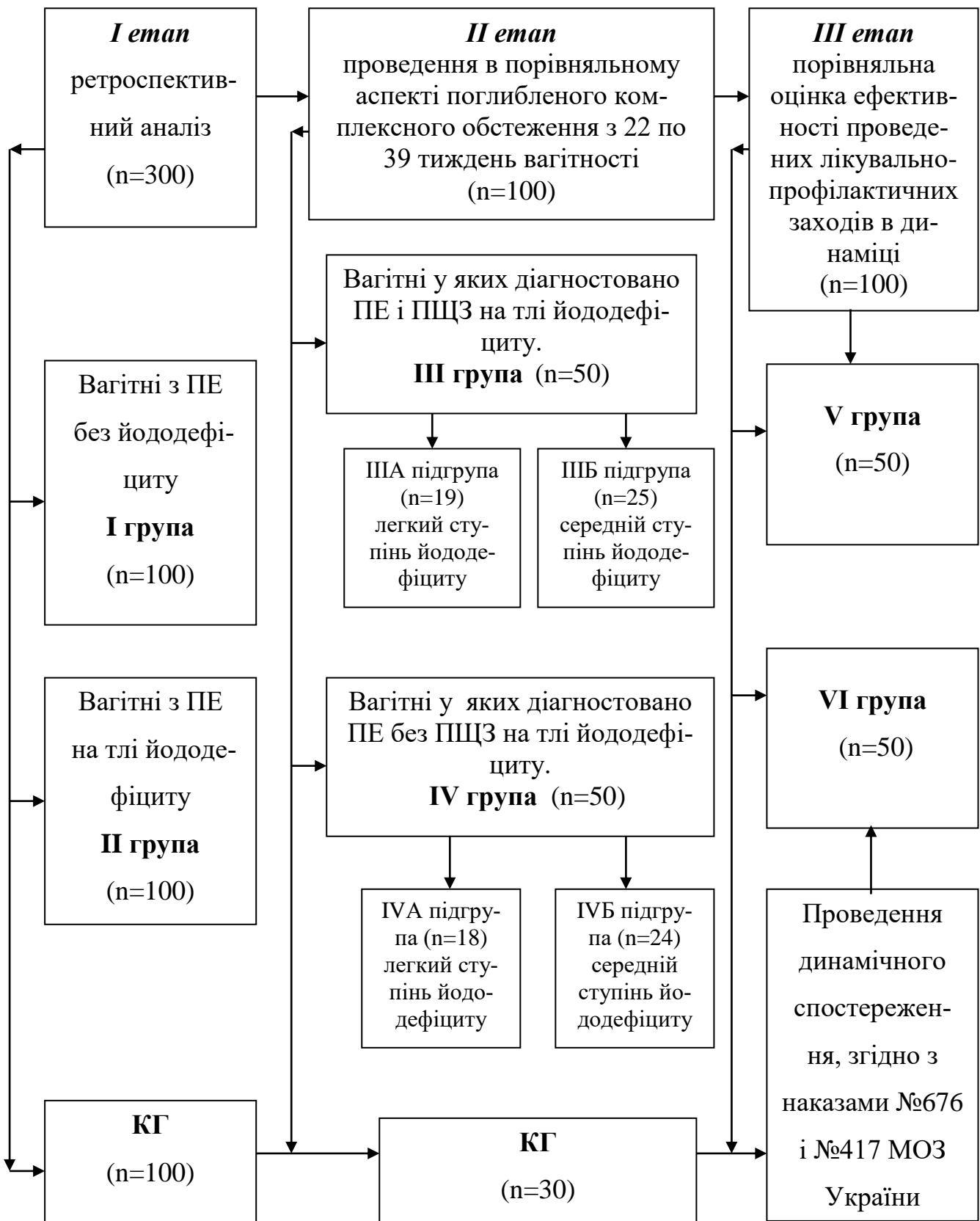


Рис. 2.1. Формування груп, етапи комплексного обстеження та проведення лікувально-профілактичних заходів

## 2.2. Методи дослідження

У всіх вагітних жінок проводилося загально-клінічне обстеження з дотриманням етичних норм, яке здійснювалось згідно зі скринінгом, передбаченим Наказами МОЗ України №417 від 15.07.2011 р. [68]. Ступінь тяжкості ПЕ ставився за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) та за рекомендацією клінічних протоколів з акушерської і гінекологічної допомоги (наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004 р.) [26].

Обстеження включало: визначення загального аналізу крові, сечі, коагулограми, показників білкового, ліпідного і вуглеводного обміну, крові на RW, бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження вмісту піхви.

Проводилось ультразвукове визначення параметрів ЩЗ, згідно з рекомендаціями Brunn [134]. Вимірювали глибину (d), ширину (w) і довжину (L) кожної частки. Об'єм частки розраховували за формулою:

$$V(\text{ml}) = 0,479 \times d \times w \times L (\text{cm}),$$

де 0,479 – коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. Об'єм ЩЗ дорівнював сумі об'ємів двох часток.

Оцінка функціонального стану щитоподібної залози проводилася на основі визначення в сироватці крові вагітних тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), вільного тироксину (fТ<sub>4</sub>) імуноферментним методом з використанням наборів БАГ (м. Харків), на основі референтних значень рівня ТТГ – 0,4–4,0 мМО/л; fТ<sub>4</sub> – 11,8–42,6 нмоль/л; Т<sub>3</sub> – 1,54–3,85 нмоль/л; Т<sub>4</sub> – 51–141 нмоль/л.

Оцінка функціонального стану ФПК проводилася на підставі показників вмісту основних гормонів: хоріонічного гонадотропіну людини, плацентарного лактогену (референтні значення 23–509 нмоль/л), вільного естріолу (II триместру вагітності – 0,3–25 нг/мл; III триместру вагітності – 7,2–39 нг/мл), прогестерону (II триместру вагітності – 71,5–303,1 нмоль/л; III триместру вагітності – 88,7–771,5 нмоль/л) з використанням стандартних тест-наборів. Визначення гормонів проводилось імуноферментним аналізом згідно з інструкціями до набо-

рів реагентів, передбачених фірмою-виробником за загальноприйнятими методиками [36].

Рівень йодної забезпеченості вагітних жінок оцінювали за допомогою визначення медіани йодурії. Визначення йодурії у добовій сечі проводилося церій-арсенітовим методом, після відправлення 2 мл добової сечі в сумці-холодильнику з холодоелементом на кафедру аналітичної хімії хімічного факультету УжНУ. Екскреція йоду з сечею досить точно характеризує надходження цього мікроелемента в організм, тому що 95 % його, спожитого з продуктами харчування, виділяється нирками з сечею [42, 71, 72].

Результати дослідження трактували згідно з критеріями ВООЗ: медіанне значення екскреції йоду з сечею (ЕЙС) в межах до 20 мкг/л свідчило про тяжкий йододефіцит (ЙД), від 20 до 49,9 мкг/л – середній ступінь тяжкості та рівень йодурії від 50 до 99,9 мкг/л – про легкий ЙД [72]. Показник медіани ЕЙС понад 100 мкг/л вказував на достатнє споживання мікроелементом йоду організму вагітної.

Активність процесів ліпідної пероксидації вивчали за показниками вмісту в крові продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) в тесті з тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично за методикою І. Д. Стальної (1977 р.), а також вміст дієнових кон'югантів (ДК) за методикою І. Д. Стальної, М. Г. Гарішвілі (1987 р.) [104]. Стан АОСЗ організму вивчався за показниками вмісту в крові природних антиоксидантів – вітамінів А і Е, а також визначали активність каталази та супероксиддисмутази (СОД).

Біохімічні аналізи виконувалися у біохімічній лабораторії на апараті «Біомедіка» за загальноприйнятими методами [105].

Ехографічні та доплерометричні дослідження з оцінки стану ФПК були виконані на ультразвуковому апараті «Toshiba» (Японія) моделі SAL-38ASi. При фетометрії вимірювали біпаріетальний розмір голівки (БРГ), обвід живота (ОЖ), обвід грудної клітки (ОГК), довжину стегна (ДС). Згідно з отриманими показниками визначали термін гестації за таблицею М. Shepard et al. (1982) [41].

Методом доплерографії визначали стан матково-плацентарного і плодового кровоплину. Для оцінки кривих швидкості кровоплину в маткових артеріях (МА), артерії пуповини (АП), середньо-мозковій артерії плода (СМА) враховували систоло-діастолічне співвідношення (С/Д), пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР) з врахуванням рекомендацій Л. Б. Маркіна (2009, 2010) [59, 77].

Стадію зрілості плаценти визначали за критеріями, запропонованими Р. Grannum et al. (1979), а також за методикою М.Б. Охалкіна и співавт. (1989) визначали стадію зрілості легень, шляхом порівняння відбивальної здатності легень з відбивальною здатністю печінки плода при однакових характеристиках ультразвукового променя. Оцінювали комірчастість плацентарної тканини, кількість, площу та ступінь вираженості центрів котиледонів – ділянок розрідження ворсинчастого дерева внаслідок току крові зі спіральних артерій. Окрім цього, реєстрували патологічні зміни дитячого місця (макроінфаркти, підвищене відкладання фібрину в міжворсинчастому просторі, кісти плаценти та ін.) [154].

За даними ехографічної картини оцінювали кількість навколоплідних вод, визначали величину найбільшого вертикального розміру вільної ділянки амніотичної рідини. Для стандартизації оцінки об'єму навколоплідних вод за методикою J. Phelan et al. (1987) обчислювали індекс амніотичної рідини. При цьому порожнину матки поділяли на чотири квадрати (біла лінія живота розділяє матку на праву та ліву половини, лінія на рівні пупка – на верхню та нижню частини). У подальшому визначали вертикальний розмір найбільшої кишені амніотичної рідини у кожному квадранті. Сума чотирьох значень являє собою індекс амніотичної рідини [56, 75, 182].

Оцінку стану плода проводили з урахуванням його серцевої діяльності. Дослідження проводили за допомогою сучасного комп'ютерного фетального монітору «Sonicaid Team Care» з використанням ехолокації в автоматичному режимі.

Комплексна оцінка стану плода проводилась в автоматичному режимі з роздрукованого стандартного протоколу за критеріями Девіса/Редмана.

Важкість метаболічної ацидемії при гіпоксії плода оцінювали кардіотокографічно за величиною показника STV (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Важкість ацидемії плода залежно від величини показника STV**

STV,мс	Ступінь метаболічної ацидемії у плода
>4	Ознаки ацидемії у плода відсутні
3,4-4,0	Початкові ознаки ацидемії – порушення МПК і ППК кровоплину I ступеня при функціональних змінах у плаценті
3,0-3,49	Ацидоз – порушення МПК і ППК кровоплину I-II ступенів, органічні зміни у плаценті
2,5-2,99	Важкий ступінь ацидозу
<2,5	Загроза антинатальної загибелі плода

Примітка: МПК – матково-плацентарний кровоплин; ППК – плодово-плацентарний кровоплин.

У комплексній оцінці функціонального стану плода враховували результати кардіотокографії (КТГ) і біофізичного профілю плода (БПП).

При аналізі стану плода за даними КТГ оцінювались базальна частота серцевих скорочень (БЧСС), варіабельність ЧСС за амплітудою осциляцій (АО) і частотою осциляцій (ЧО), наявність і тип тимчасових змін БЧСС у вигляді акцелерацій і децелерацій серцевого ритму плода, пов'язаних із його рухами. Акцелерації (тимчасове прискорення серцевого ритму плода) і децелерації (тимчасові зміни БЧСС у вигляді уповільнення серцевого ритму) оцінювали за параметрами – кількістю, амплітудою і тривалістю. Кардіотокографія плода прово-

дилась за допомогою кардіотокографа фірми "Kranzbuhler" (Germany) впродовж 20 хвилин спостереження. Оцінка внутрішньоутробного стану плода проводилася за показниками БПП за бальною системою [105], яка містить показники, запропоновані Vintzileos (1983) [61]. Враховували такі параметри: функціональний нестресовий тест (НСТ), який характеризує реактивність серцевої діяльності плода, визначали при кардіомоніторному дослідженні; біофізичні параметри – дихальні рухи плода, рухову активність плода, тонус плода, об'єм навколоплідних вод визначали при УЗД. Основним критерієм при інтерпретації НСТ вважали кількість акцелерацій, пов'язаних із рухами плода. НСТ вважали реактивним (нормальним, негативним), якщо 20 хвилин реєструвалось 5 і більше акцелерацій амплітудою не менше 15 ударів за хвилину і тривалістю не менше 15 секунд. НСТ вважався нереактивним (ареактивним, патологічним), якщо впродовж 20 хвилин реєструвалось менше 5 акцелерацій амплітудою 15 ударів за хвилину і менше [93]. Максимальна сума балів при оцінці БПП за всіма параметрами складає 10 балів [105]. Сумарна оцінка 7–10 балів відповідає задовільному стану плода, 5–6 балів є ознакою сумнівного стану плода, 4 бали і нижче – патологічного стану плода (табл. 2.2). Дослідження БПП надає можливість діагностики відхилень у стані плода з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Таблиця 2.2

### Показники біофізичного профілю плода і їх оцінка

Параметри	Бали		
	2	1	0
Нестресовий тест (реактивність серцевої діяльності плода після його рухів за даними КТГ)	5 і більше акцелерацій ЧСС амплітудою не менше 15 уд./хв., тривалістю не менше 15 сек, пов'язаних із рухами плода за 20 хвилин спостереження	2-4 акцелерації ЧСС амплітудою не менше 15 уд./хв., тривалістю не менше 15 сек, пов'язаних із рухами плода за 20 хвилин спостереження	1 акцелерація або відсутність її за 20 хв. спостереження

## Продовження табл. 2.2

Дихальні рухи плода (ДРП)	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю 60 сек. і більш за 30 хв. спостереження	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 сек. за 30 хв. спостереження	ДРП тривалістю менше 30 сек. або їх відсутність за 30 хв. спостереження
Рухова активність плода	Не менше 3 генералізованих рухів за 30 хв. спостереження	1 або 2 генералізовані рухи за 30 хв. спостереження	Відсутність генералізованих рухів
Тонус плода	Один епізод і більше розгинань із поверненням у згинальне положення хребта та кінцівок за 30 хв. спостереження	Не менше одного епізоду розгинань із поверненням у згинальне положення за 30 хв. спостереження	Кінцівки в розгинальному положенні
Об'єм навколоплідних вод	Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см і більше	Вертикальний розмір вільної ділянки вод більше 1 см, але не менше 2 см	Тісне розташування дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки менше 1 см
Оцінка БПП	7–10 балів – задовільний стан плода 5–6 балів – сумнівний тест 4 бали і нижче – патологічна оцінка БПП.		

Гістологічне дослідження плацент проводилося на базі патологоанатомічної лабораторії Закарпатського обласного клінічного онкологічного диспансеру. В ранньому післяпологовому періоді вирізалися шматочки 5x5 см з центральної частини плаценти та навколоплідні оболонки, фіксовані в 10,0% формаліні, проводилася обробка спиртами та заливали в целоїдин-парафін. Зрізи товщиною 6–7 мкм зафарбовані гематоксилін-еозином, розглядалися в світловому мікроскопі.

### 2.3. Обґрунтування терапевтично-профілактичних заходів

Наші дослідження показали, що ПЕ вагітних на тлі гіпотиреозу веде до нестачі як йоду в організмі вагітної, так нагромадження в сировотці крові кінцевих продуктів ПОЛ і виснаження адаптаційних можливостей АОСЗ та порушення гормонопродукуючої функції ФПК [48, 58].

Виходячи з наведеного вище, ми вважали за доцільне включити в комплекс лікувально-профілактичних заходів медикаментозні препарати, які забезпечили б антиоксидантну систему захисту, вплинули б на гомеостаз та покращили б функціональний стан ФПК.

З метою усунення йододефіциту, а також підвищення АОСЗ сироватки крові, в комплекс лікувально-профілактичних заходів нами був включений препарат, до складу якого входить: 770 мкг йодиду калію, вітамін А (ретинол), вітамін Д<sub>2</sub> (ергокальциферол), поліненасичені омега-3 жирні кислоти (ейкоза-тетраєнова, ейкозапентаєнова та докозагексаєнова кислоти) [109].

Препарат приймали по 5 мл 3 рази/день *per os*. Йодид калію – природне сполучення йоду, який при нестачі даного мікроелементу в організмі легко засвоюється, а при надлишку – виводиться з організму, оминаючи ЩЗ [21, 102, 109].

До складу препарату входить ретинол (вітамін А), який, як і мікроелемент йоду, забезпечує нормальний розвиток і функціонування ЦНС у плода [4]. Вітамін Д<sub>2</sub>, як складова частина препарату є регулятором вмісту кальцію і фосфору, що надзвичайно важливо в розвитку плода [109].

За даними літератури [109], омега-3 поліненасичені кислоти знижують рівні холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низької й дуже низької щільності, а також покращують реологію крові, гальмують агрегацію тромбоцитів та збільшують еластичність мембран клітин крові. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти беруть активну участь у процесах утворення біологічно активних речовин, які розслабляють гладком'язові судини, що позитивно впливає на матково-плацентарний кровоплин.



Дані кислоти зміцнюють фізичні властивості клітинних мембран, входячи до складу фосфоліпідів, забезпечують процес асцеляції та генної транскрипції, зв'язуючи білкові молекули з мембранами клітин.

Вітамінно-оксидний комплекс, що включений у лікувально-профілактичні заходи, до складу якого входять 10 мг вітаміну А, 40 мг вітаміну Е, 100 мг вітаміну С та 50 мг мікроелементу селену, підвищує антиоксидантний захист клітин і тканин, покращує роботу імунної системи організму.

Препарат призначався по 1 капсулі 2 рази на добу per os за півгодини до прийому їжі. Курс складав від 1 до 3 місяців, який визначався за клініко-лабораторними даними.

З метою покращення матково-плацентарно-плодового кровоплину призначали засоби, що впливають на метаболічні процеси (наприкладі актовегіну по 200 мг per os протягом 4 тижнів).

В комплекс лікування у жінок з ускладненим анамнезом [68] для корекції гемостазіологічних показників входила ацетилсаліцилова кислота із 16 по 34 тижні гестації в дозі 75 мг/добу.

Для компенсації гіпотиреозу призначався левотироксин (>100 мкг на добу) під контролем рівня гормонів у крові ТТГ, fT<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub> через 30 днів після розпочатого лікування.

#### **2.4. Методика проведення статистичного аналізу отриманих результатів**

Математичні розрахунки виконані з використанням рекомендацій О.П. Мінцера [65, 66] на персональному комп'ютері із застосуванням прикладних програм «Statistic-6», «Microsoft Excel-2007».

Результати клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень були занесені в базу даних, створену на основі програми «Microsoft Excel-2007 for Windows Version 7.0» та опрацьовані за допомогою метода варіаційної статистики [66]. Правильність розподілу ознак оцінювали відповідно до

отриманих варіаційних рядів середнім значенням кожної ознаки, що вивчалася, та стандартною похибкою.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою програми «Microcal Origin Version 4.0» з використанням перевірки правильності розподілу, t-критерію Стьюдента (парний і двопарний) для абсолютних величин та критерію Фішера для відносних величин [66, 97]. Вірогідними вважались відмінності, статистична похибка яких становила:  $p < 0,05$  [97].

### РОЗДІЛ 3

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Завданням даного розділу наукового дослідження було вивчення у порівняльному аспекті репродуктивного здоров'я у жінок, перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених із преєклампсією на тлі ПЩЗ, обумовленої йододефіцитом в умовах природної нестачі йоду регіону Закарпаття [71].

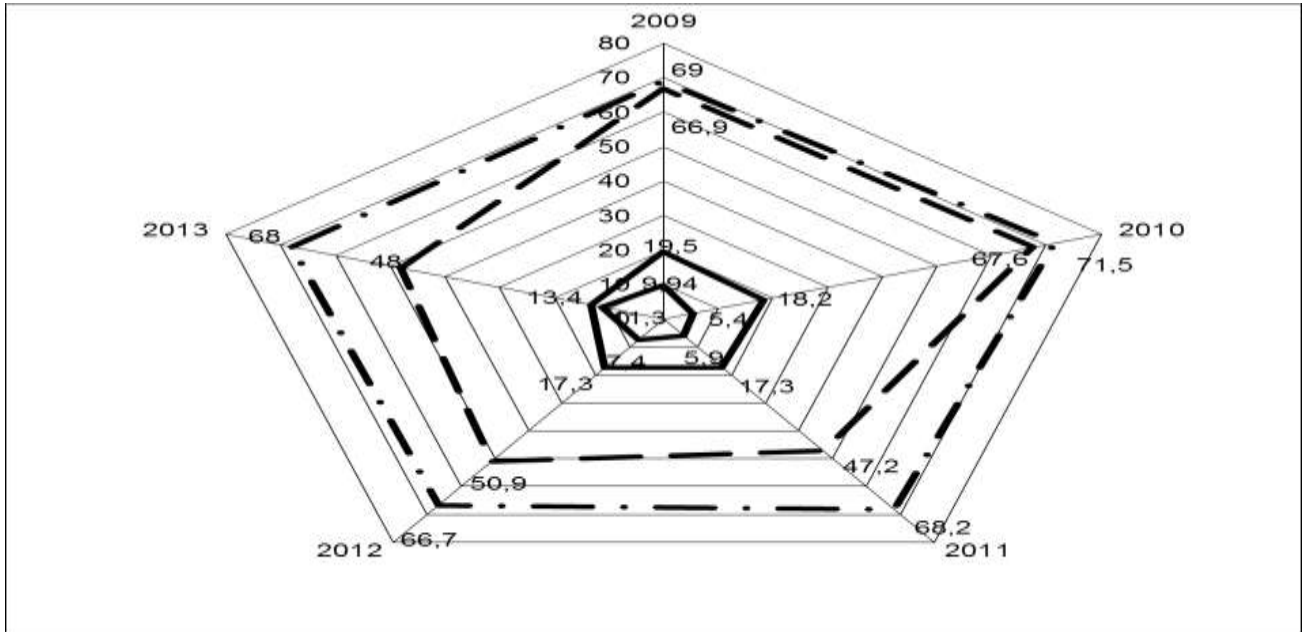
Проведений ретроспективний аналіз перебігу гестаційного процесу і наслідків розродження в 300 жінок у віці від 17 до 42 років у терміні від 30 до 42 тижнів гестації, які були госпіталізовані в Ужгородський міський пологовий будинок протягом 2008–2013 рр.

Відповідно від характеру забезпечення йодом вагітні були поділені на дві репрезентативні клінічні групи: I групу склали 100 вагітних жінок із ПЕ без наявності ПЩЗ, які мешкають у регіоні Закарпаття з природною нестачею йоду. До II групи увійшло 100 вагітних жінок із ПЕ з наявністю ПЩЗ, які постійно мешкають в умовах природної нестачі йоду. Контрольну групу склали 100 здорових вагітних жінок, які мешкали у низинній зоні Закарпаття з умовно достатнім забезпеченням організму мікроелементом йоду [71]. Вагітні I та II груп були розподілені на три підгрупи залежно від ступеня важкості ПЕ. ПЕЛ було діагностовано у 42,0% вагітних I-ї групи і у 51,0% пацієток II-ї клінічної групи. ПЕС і ПЕТ становив у I групі 19,0% і 34,0%; у II групі, відповідно, 34,0% і 15,0%.

Ступінь тяжкості ПЕ визначався за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) та за рекомендацією клінічних протоколів з акушерської і гінекологічної допомоги (наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004 р.) [26].

Розробка архівного матеріалу за 2009–2013 рр. показала, що поширеність ПЩЗ та ПЕ на 1000 вагітних у гірських та передгірських регіонах Закарпатської області, є вищою у 1,2 і 2,2 рази ніж у низинній місцевості. У гірських

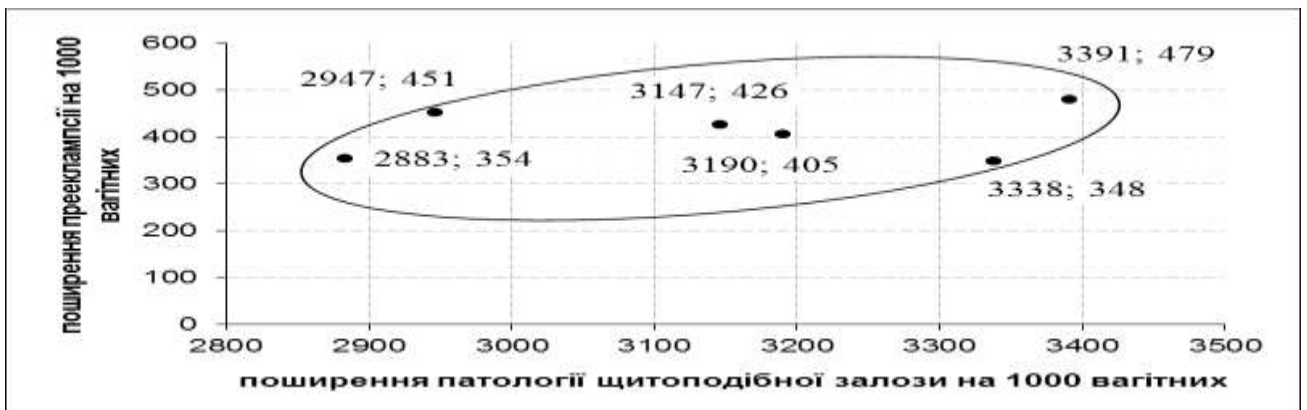
районах, в яких виражена недостатність йоду, важкі форми ПЕ спостерігалася у 12,2 рази частіше, ніж у низинних (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Поширення патології щитоподібної залози та прееклампсії на 1000 вагітних

..... – хвороби щитоподібної залози, гірські та передгірські райони;  
 ----- – хвороби щитоподібної залози, низинні райони; ◆ —◆ – прееклампсія, гірські та передгірські райони; — — — — — – прееклампсія, низинні райони

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між поширеністю патології щитоподібної залози та прееклампсією (рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Прямий кореляційний зв'язок між патологією ЩЗ та ПЕ ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ )

З метою оцінки репродуктивного здоров'я, пологів та стану новонароджених у вагітних із ПЕ на тлі ПЩЗ до рівня природної нестачі йоду були сформовані дві репрезентативні групи, які рандомізовані за віком, соціальним станом, соматичною і гінекологічною патологією. Першовагітні у I групі склали 56,0%, у II групі – 68,0%, а в контрольній групі – 45,0%.

Середній вік вагітних жінок суттєво не відрізнявся і в середньому склав у I групі та II групі, відповідно,  $25,78 \pm 1,59$  та  $26,24 \pm 1,57$  року, в КГ склав  $25,96 \pm 1,37$  років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Розподіл вагітних жінок за віком (абс.ч., %)**

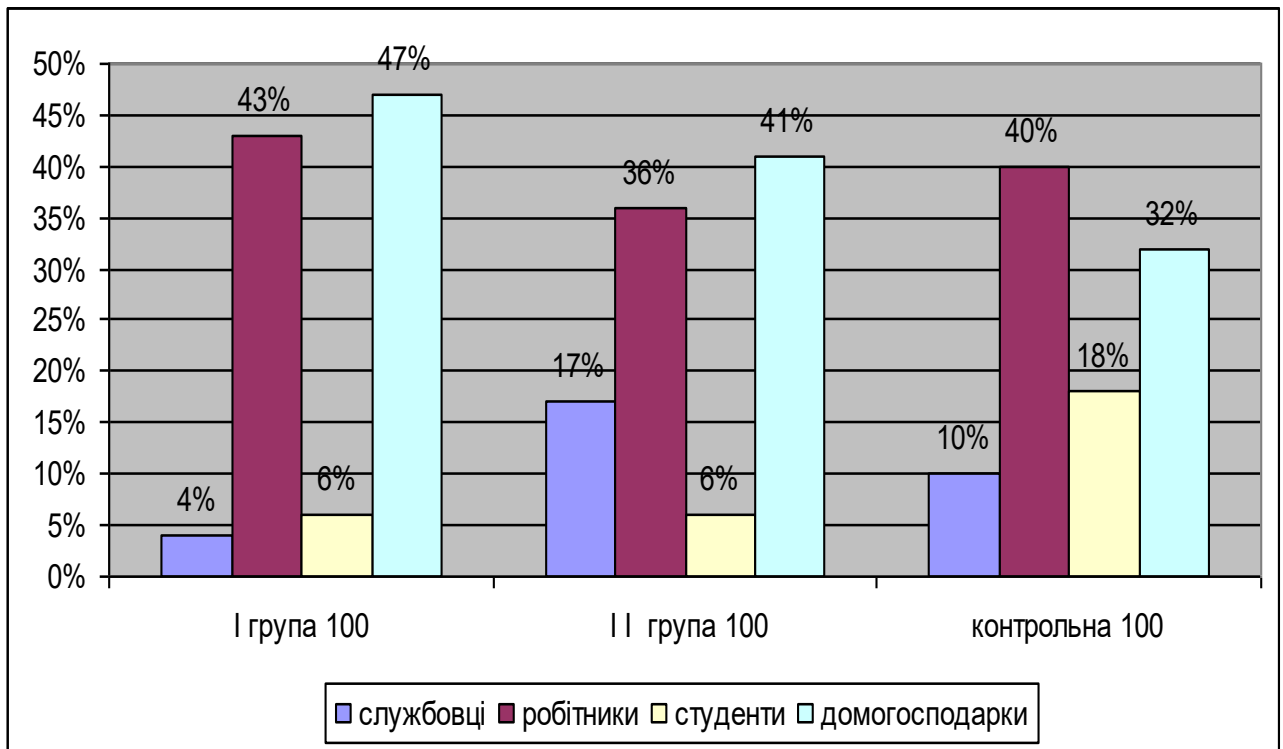
Групи жінок	n	Вік, роки			
		<=20 років	21-25 років	26-30 років	>=30 років
I	100	18 (18)	43 (43)	13 (13)	26 (26)
II	100	18 (18)	40 (40)	17 (17)	25 (25)
КГ	100	2 (2)	64 (64)	22 (22)	12 (12)

Як видно з даних таблиці 3.1, групи вагітних жінок були майже рівнозначними. Більшість жінок була у віці від 21 до 25 років: 43,0% – в I групі, 40,0% – в II групі. У КГ 64,0% вагітних жінок були у віці 21–25 років.

Проблема збереження репродуктивного здоров'я та становлення адекватної поведінки жінок до материнства в сучасних умовах істотно залежить і від соціального стану.

При оцінці соціального статусу обстежених вагітних відзначено, що в групі контролю переважають студентки 18,0%, у порівнянні з основними клінічними групами вагітних, де найчастіше траплялися представниці робітничих професій, які склали в I групі – 43,0%, II групі – 36,0%. Домогосподарки в I

групі склали 47,0%, у II групі – 41,0%. Значно рідше в досліджуваних групах траплялися студентки та службовці (рис. 3.3).



**Рис. 3.3.** Соціальний статус обстежуваних вагітних жінок (%)

Відносно сімейного стану (табл. 3.2), кількість зареєстрованих шлюбів між групами майже не відрізнялась: I група – 90 (90,0%), II група – 92 (92,0%) і контрольна група – 89 (89,0%). Щодо кількості незареєстрованих шлюбів: I – 10 (10,0%), II – 8 (8,0%) і КГ – 11 (11,0%) відповідно.

Таблиця 3.2

**Сімейний стан обстежуваних жінок (абс. ч., %)**

Групи жінок	N	Сімейний стан			
		Заміжні		Незаміжні	
I	100	90	90	10	10
II	100	92	92	8	8
КГ	100	89	89	11	11

Як видно з даних таблиці 3.2, кількість зареєстрованих і незареєстрованих шлюбів суттєво не вирізняються.

Дані ускладнень вагітності досліджуваних груп наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Ускладнення вагітності обстежуваних вагітних (абс. ч., %)**

Нозології	Групи вагітних		
	I група (n=100)	II група (n=100)	КГ (n=100)
Самовільне переривання вагітності	13 (13,0)	28 (28,0)	23 (23,0)
Перинатальні втрати	4 (4,0)	5 (5,0)	1 (1,0)
ПЕ в попередніх пологах	3 (3,0)	2 (2,0)	1 (1,0)
Передчасні пологи	1 (1,0)	7 (7,0)	3(3,0)
Атонія матки	-	1 (1,0)	-
ПВНРП	-	2 (2,0)	-
Ручна ревізія порожнини матки	-	1 (1,0)	1 (1,0)
Акушерські щипці	-	1 (1,0)	-
Кесарів розтин	6 (6,0)	9 (9,0)	1 (1,0)

Як видно з даних таблиці 3.3, простежується висока частота мимовільних абортів, яка склала в I групі – 13,0%, у II групі – 28,0%, а в контрольній групі – 23,0% відповідно. Відзначено дещо вищий показник перинатальних втрат у I та II групі, що склав 4,0% та 5,0%. Завершення вагітності передчасними пологам є вищим у II групі – 7,0% в порівнянні з I групою – 1,0%. Перебіг гестаційного процесу ускладнювався атонією матки 1,0%, ПВНРП – 2,0%, вродженими ва-

дами розвитку плоду 1,0%, виключення другого періоду пологів шляхом накладення акушерських щипців 1,0%, що спостерігалось в II групі. При попередніх вагітностях діагноз гестозу діагностований у 3,0% та 2,0% в групах спостереження. В 9,0% в II групі та 6,0% в I групі попередня вагітність закінчилася шляхом кесаревого розтину.

Враховуючи, що гінекологічна захворюваність є одним із патогенетичних факторів порушення репродуктивної функції у жінок, ми вважали за доцільне проаналізувати стан гінекологічної захворюваності у жінок досліджуваних груп.

Структура гінекологічної захворюваності обстежуваних груп зображена в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Генітальна патологія у жінок обстежуваних груп (абс. ч., %)**

Генітальна патологія	Групи вагітних		
	I група (n=100)	II група (n=100)	КГ (n=100)
Фіброзно-кістозна мастопатія	1 (1,0)	3 (3,0)	-
Патологічні зміни шийки матки	2 (2,0)	7 (7,0)	-
Непліддя	1 (1,0)	4 (4,0)	-
Запальні захворювання малієї миски	1 (1,0)	3 (3,0)	2 (2,0)
Пухлиноподібні утворення додатків	1 (1,0)	4 (4,0)	-
Склерокістоз яєчників	-	5 (5,0)	-
Гіпоплазія матки	-	4 (4,0)	-
Фіброміома матки	1 (1,0)	5 (5,0)	-
Порушення оваріально-менструального циклу	1 (1,0)	7 (7,0)	-



Як видно з даних таблиці 3.4, проведений аналіз свідчить, що жінки КГ були гінекологічно здорові. В той час як у жінок I-ї та II-ї групи траплялась часто гінекологічна патологія. Особливо це стосується групи, де ПЕ розвивалася на тлі йододефіциту. Більшість патології, що розвинулася, пов'язана з порушенням в гіпоталамо-гіпофіз-яєчникової ланки у зв'язку з дисбалансом статевих гормонів. В I і II групах найчастіше зустрічалися: фіброзно-кістозна мастопатія (1,0% і 3,0%), непліддя (1,0% і 4,0%). Склерокістоз яєчників виявлений у II групі в 5,0%, фіброміома матки у 5,0%, порушення оваріо-менструального циклу у 7,0%, гіпоплазія матки у 4,0%. Серед іншої патології вагоме місце займають патологічні зміни шийки матки I група – 2,0% та II група – 7,0%, а також перенесені запальні захворювання, які спостерігалися з різною частотою у всіх групах обстеження. При обстеженні відзначено суттєві відмінності між жінками контрольної, першої та другої групи, де має значне переважання гінекологічна патологія, пов'язана з дисбалансом гормонального дзеркала жінок.

Нестача йоду в навколишньому середовищі сприяє розвитку йододефіцитних станів, особливо у вагітних жінок [55]. Згідно з даними літератури, вагітність відноситься до сприяючих факторів розвитку йододефіциту в організмі жінки, що суттєво може вплинути і на тиреоїдну функцію як матері, так і плода [79].

Відомо, що екстрагенітальна патологія обтяжує як перебіг супутньої патології, так і гестаційний процес [117]. При детальному вивченні анамнезу у жінок обстежуваних груп виявлено високу частоту екстрагенітальної патології (табл. 3.5).

**Екстрагенітальна патологія у обстежуваних вагітних (абс. ч., %)**

Нозології	Групи вагітних		
	I група (n=100)	II група (n=100)	КГ (n=100)
Ожиріння	23 (23,0)	27 (27,0)	-
Міопія легкого ступеня	2 (2,0)	5 (5,0)	4 (4,0)
Захворювання серцево-судинної системи	6 (6,0)	9 (9,0)	-
НЦД по гіпертонічному типу	3 (3,0)	18 (18,0)	-
Поєднаний гестоз на тлі ниркової патології	3 (3,0)	20 (20,0)	-
Захворювання ШКТ	1 (1,0)	8 (8,0)	1 (1,0)
Анемія	31 (31,0)	34 (34,0)	23 (23,0)

Як видно з даних таблиці 3.5, «поєднаний» гестоз розвивався на тлі ожиріння в I групі у 23,0% та II групі у 27,0%. У структурі екстрагенітальної патології важливе місце займала анемія, як у I групі 31,0%, так і в II групі 34,0%, що перевищує показник групи контролю на 8,0% і 11,0% відповідно. Звертає увагу висока частота НЦД по гіпертонічному типу, яка в II групі становила 18,0%, що значно перевищує показник I-ї групи 3,0%. На тлі ниркової патології «поєднаний» гестоз розвинувся в II групі у 20,0% в порівнянні з I групою, який виявлений у 3,0%. При цьому найчастіше траплялися хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, безсимптомна бактеріурія. Патологія ШКТ спостерігалася частіше у вагітних II групи на тлі ПЩЗ у 8,0% в порівнянні з I групою 1,0%.

Серед жінок контрольної групи не було супутньої екстрагенітальної патології, спостерігалася лише міопія у 4 (4,0%) випадках та захворювання шлунково-кишкового тракту в 1 (1,0%) випадку (табл. 3.5).

Наступним кроком було вивчення особливостей ускладнень гестаційного процесу (табл. 3.6.)

Таблиця 3.6

**Ускладнення вагітності у обстежуваних вагітних жінок (абс. ч., %)**

Ускладнення гестації	Групи вагітних		
	I група (n=100)	II група (n=100)	КГ (n=100)
Ранній токсикоз	7 (7,0)	8 (8,0)	5 (5,0)
Загроза переривання вагітності	16 (16,0)	43 (43,0)	5 (5,0)
Гестаційна анемія	31 (31,0)	37 (37,0)	10 (10,0)
Захворювання нирок	13 (13,0)	10 (10,0)	-
Гостра респіраторна інфекція	10 (10,0)	4 (4,0)	-
Маловоддя	21 (21,0)	32 (32,0)	8 (8,0)
Багатоводдя	4 (4,0)	6 (6,0)	5 (5,0)
Плацентарна дисфункція	3 (3,0)	11 (11,0)	-
Порушення МППК	20 (20,0)	31 (31,0)	-
Синдром ЗРП	23 (23,0)	23 (23,0)	2 (2,0)
Передчасне старіння плаценти	14 (14,0)	23 (23,0)	3 (3,0)

Як видно з даних таблиці 3.6, привертає увагу висока частота загрози переривання вагітності в першому та другому триместрах у I групі 16,0% та II

групі, де більше у 2,7 разу 43,0%. Гестоз першої половини вагітності спостерігався у 7,0% у I групі та в 8,0% у II групі, а найбільш тяжкі форми спостерігалися у жінок при поєднанні з екстрагенітальною патологією.

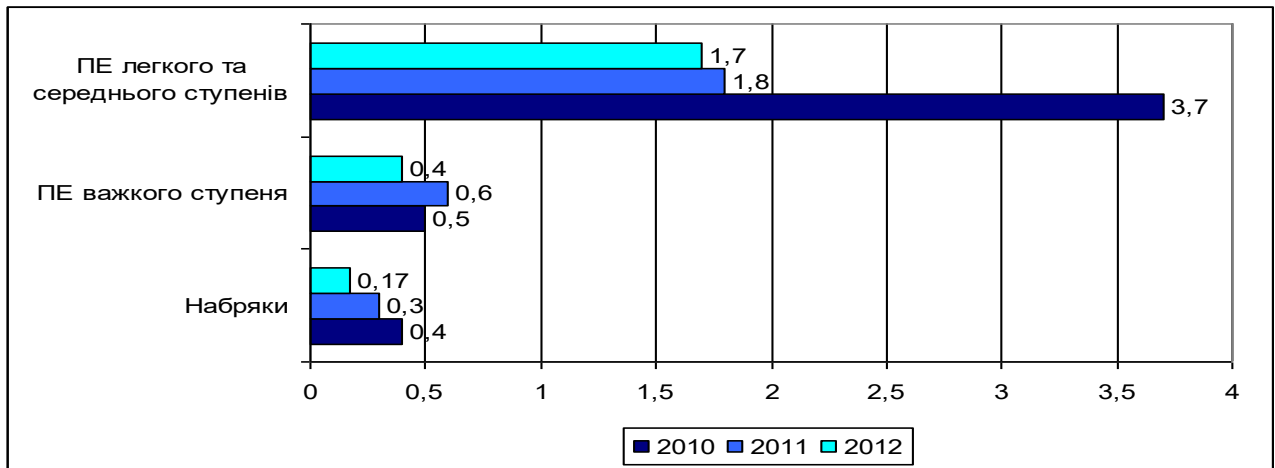
Такі ускладнення, як передчасне старіння плаценти, в I групі склало 14,0%, а у II групі 23,0%, що у 1,6 разу більше порівняно з I групою. ПД була дещо вищою в II групі 11,0%, порівняно з першою – 3,0%. Порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу (МППК) склало 20,0% в I групі та 31,0% у II групі, що у 1,4 разу вище. Спостерігалось багатоводдя у I групі в 4,0% та в II групі у 6,0%. Проте більш виразнішим показником маловоддя був у II групі (32,0%) порівняно з I групою, (21,0%), що є у 1,5 разу вищим. СЗРП спостерігався із однаковою частотою у обох групах по 23,0%.

Найважливішими клінічними ознаками ПЕ залишається класична тріада Цангемейстера – гіпертензія, набряки, протеїнурія. Класична діагностика ґрунтується на цих симптомах у різних їх поєднаннях [3, 17, 98, 101].

Особливостями перебігу прееклампсії в сучасних умовах вважають так звані «нетипові форми». Нерідко ПЕ проявляється двома симптомами, один з яких переважає.

Характеризуючи клінічні симптоми, можна відзначити, що класичний перебіг прееклампсії, а саме – наявність набряків, АГ, протеїнурії – виявлено у I групі у 51,0%, у II групі – у 43,0%. Поєднання двох симптомів, зокрема АГ та набряків, відзначено суттєво більше випадків у II групі, де прееклампсія перебігала на тлі йододефіцитних станів, що склало 38,0%, а у I групі – 25,0%. У 20,0% II групи та 24,0% I групи перебіг ПЕ був моносимптомним. Усі вагітні були госпіталізовані внаслідок підвищення АТ та наявності протеїнурії у сечі.

На сьогоднішній день, як свідчать наші дані, все рідше спостерігається класичний перебіг прееклампсії з тріадою Цангемейстера. На рисунку 3.4 зображені дані відсоткового відношення прееклампсії різного ступеня щодо набрякового синдрому.



**Рис. 3.4.** Відношення рівня прееклампсії до набрякового синдрому (%)

Клінічні прояви ПЕ у обстежуваних групах наведені в таблиці 3.7. У вагітних I групи показники АТ при ПЕ I ступеня становили  $145,43 \pm 10,44 / 95,43 \pm 6,90$ , ПЕ II ст. –  $158,79 \pm 15,9 / 101,06 \pm 7,15$  мм рт.ст., ПЕ III ст. –  $170 \pm 13,23 / 105 \pm 8,48$  мм рт. ст. У II групі, де перебіг прееклампсії був на тлі йододефіциту, АТ дещо відрізнявся: ПЕ I ст. –  $143,12 \pm 9,8 / 92,7 \pm 5,8$  мм рт. ст., ПЕ II ст. –  $155,3 \pm 12,1 / 99,39 \pm 7,2$  мм рт. ст., ПЕ III ст. –  $166 \pm 13,5 / 105,3 \pm 8,05$  мм рт. ст. При аналізі АТ нами встановлено, що у вагітних контрольної групи АТ коливався у межах  $116,4 \pm 5,04 / 70,3 \pm 4,53$  мм рт. ст. Не зважаючи на те, що показники АТ були в II групі дещо нижчі, в даній групі переважали набрякові форми прееклампсії.

Збільшення маси тіла у групі контролю становило 8–10 кг, пастозність нижніх кінцівок ввечері, діурез 1200 мл, відносна густина сечі 1014–1019 од. У вагітних I групи при прееклампсії I ст. збільшення маси тіла становило 10–12 кг, набряки нижніх кінцівок були постійними, діурез був 1200–1000 мл/добу, відносна густина сечі 1011–1015 од.; при прееклампсії середнього ступеня тяжкості збільшення маси тіла становило 12–15 кг, набряки нижніх кінцівок поєднувалися з набряками передньої черевної стінки, діурез був 900–600 мл/добу, відносна густина сечі – 1009–1013 од. У вагітних тяжкого ступеня прееклампсії – збільшення маси тіла було більше 15 кг, часто спостерігалася анасарка, діурез

був 600 мл/добу, відносна густина сечі – 1007–1010 од. У вагітних II групи: PE I ст. збільшення маси тіла становило 12–14 кг, набряки нижніх кінцівок були постійними, діурез становив 1000–800 мл/добу, відносна густина сечі 1010–1014 од.; PE II ст. збільшення маси тіла становило 14–16 кг, набряки нижніх кінцівок поєднувалися з набряками передньої черевної стінки, діурез був 800–500 мл/добу, відносна густина сечі – 1008–1011 од. У вагітних PE III ст. – збільшення маси тіла було більше 16 кг, часто спостерігалася анасарка, діурез був 500 мл/добу, відносна густина сечі – 1006–1009 од. відповідно. Зростання протеїнурії відзначено у обох групах, проте у I групі показники білка у сечі були дещо вищими ніж у II групі (табл. 3.7).

**Клінічні прояви преєклампсії в обстежених вагітних (абс. ч., %)**

Показники	КГ (n=100)	Ступінь пре еклампсії					
		І група (n=100)			ІІ група (n=100)		
		ПЕ І ст. (n=42)	ПЕ ІІ ст. (n=39)	ПЕ ІІІ ст. (n=19)	ПЕ І ст. (n=51)	ПЕ ІІ ст. (n=34)	ПЕ ІІІ ст.. (n=15)
САТ мм рт. ст.	116,4±5,04	145,43±10,4 4	158,79±15,9 0	170±13,23	143,12±9,8	155,3±12,1	166±13,5
ДАТ мм рт.ст.	70,3±4,53	95,43±6,90	101,06±7,15	105±8,48	92,7±5,8	99,39±7,2	105,3±8,05
Збільшення маси ті- ла, кг	8-10	10-12	12-15	15 і більше	12-14	14-16	Понад 16
Набряки	-	33	26	10	42**	24	7**
Протеїнурія сечі, г/л	-	1,53±1,86	2,10±1,61	3,06±2,91	0,8±0,97	1,7±1,04	2,39±1,8
Діурез, мл/добу	1200 і >	1200-1000	900-600	600	1000-800	800-500	500
Загальний білок	68	58,77±5,74*	55,78±5,97*	55,38±6,69*	58,02±4,63*	54,3±5,9*	50,5±6,3*

Продовження табл. 3.7

Відносна густина сечі, од.	1014-1019	1011-1015	1009-1013	1007-1010 ніктурія	1010-1014	1008-1011	1006-1009 ніктурія
Креатинін, кмоль/л	64,5±3,91	65,48±14,3*	76±17,35*	77,3±14,69*	81,6±23,9*	68,7±18,3*	71,9±22,8*
Сечовина, мл моль/л	4,9±0,38	4,58±1,58	5,03±1,75	5,93±2,13*	4,17±1,26	4,5±2,0	5,67±2,9*
Суб'єктивна симптоматика	Відсутня	відсутня	виявляється	виявляється	виявляється	виявляється	виявляється
Гемоглобін, г/л	118,8±6,31	106,04±13,6*	104,35±13,8*	99,19±15,7*	100,4±18,9*	98,9±20,27*	101,04±12,5*
Еритроцити, 10/мл	3,7±0,27	3,47±0,42	3,38±0,34	3,36±0,42	3,3±0,5	3,4±0,4	3,3±0,4*
Лейкоцити, 10/мл	5,2±0,31	10,83±2,53*	10,73±2,78*	8,98±2,15*	10,31±2,8*	9,9±3,22*	10,78±2,02*

Примітка: \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці в порівнянні з КГ;

\*\*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці ускладнень під час пологів у вагітних жінок I та II групи.



ПЕС та ПЕТ супроводжувалася суб'єктивною симптоматикою в обох групах, серед яких переважали: головний біль, біль у поперековій ділянці, епігастрію, утруднене дихання, мерехтіння мушок перед очима, шум у вухах, погіршення відчуття рухів дитини. Проте у деяких випадках дані скарги з'являлися в II групі і при ПЕЛ.

У вагітних КГ рівень гемоглобіну крові знаходився в межах норми, а у вагітних основних груп обстеження відзначалася анемія легкого ступеня ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що початок виявлення клінічних проявів ПЕ в I групі при ПЕ I ст. –  $32,5 \pm 3,8$  тижнів гестації, а термін розродження  $37,8 \pm 2,5$ , при ПЕ II ст. –  $32,7 \pm 4,02$  тижнів гестації, термін розродження  $36,6 \pm 2,95$  тижнів гестації, ПЕ III ст. –  $31 \pm 2,3$ , термін розродження  $36,6 \pm 3,2$ . Термін розродження в II групі при ПЕ I ст. становив  $37,9 \pm 2,09$ , ПЕ II ст. –  $35,49 \pm 3,62$ , ПЕ III ст. –  $34,3 \pm 3,21$ . Найбільш часто перші клінічні прояви ПЕ розвивалися за 2–3 тижні до розродження.

Наслідки розродження зображені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Ускладнення, що виникли під час розродження (абс. ч., %)**

Нозології	Групи вагітних		
	I група (n=100)	II група (n=100)	КГ (n=100)
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	12 (12,0)	22 (22,0)	2 (2,0)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	1 (1,0)	1 (1,0)	-
Дистрес плода	24 (24,0)	27 (27,0)	-
Відсутність ефекту від проведеного лікування	23 (23,0)	11 (11,0)	-
Аномалії пологової діяльності	6 (6,0)	9 (9,0)	1 (1,0)

Гіпотонічна кровотеча	2 (2,0)	1 (1,0)	-
Дефект плаценти та навколоплідних оболонок	9 (9,0)	6 (6,0)	-
Травми пологових шляхів	7 (7,0)	10 (10,0)	3 (3,0)
Епізіотомія	6 (6,0)	7 (7,0)	-

Як видно з даних таблиці 3.8, найбільш частим ускладненням під час пологів було передчасний розрив навколоплідних оболонок у I групі 12,0% та у II групі 22,0%, що у 1,8 разу більше ніж у контрольній групі. Аномалії пологової діяльності 6,0% та 9,0%. Дистрес плода в I групі 24,0% та у II групі 27,0%. Були відзначені такі ускладнення, як передчасне відшарування плаценти, відсутність ефекту від проведеного медикаментозного лікування, перехід у важчий ступінь перебігу ПЕ. Третій період пологів ускладнювався дефектами плаценти та навколоплідних оболонок у 9,0% та 6,0%. Травмами післяродових шляхів склали 7,0% і 10,0% відповідно. Ранній післяпологовий період у більшості випадків перебігав гладко, але у 2,0% в I-й та 1,0% у II-й групах відмічалась гіпотонічна кровотеча, внаслідок чого проводилася інструментальна ревізія порожнини матки та проведення плазмо-гемотрансфузії. В обидвох групах відсоток оперативного розродження суттєво не відрізнявся. Відсоток кесаревого розтину становив 52,0% і 51,0%, накладення вакуум-екстрактора – 5,0%, акушерських щипців – 1,0% відповідно.

При аналізі ускладнень періоду новонародженості (табл. 3.9) виявлено, що найбільш частими ускладненнями для новонародженого були асфіксія при народженні різного ступеня у I групі 11,0% та 27,0% у II групі. Перинатальні ураження ЦНС у I групі склали 19,0%, у II групі – 8,0%, ВШК – 15,0% і 7,0%. Дихальні розлади становили в I групі 10,0%, і 6,0% у II групі. Діти, народжені з малою масою, переважали в II групі (38,0% і 5,0%), що у 7,6 разу більше. Фізіологічна жовтяниця відмічена в I групі – 3,0%, а у II групі – 15,0%. Через високий відсоток асфіксії новонародженого проводилися реанімаційні заходи та подальше перебування дітей у палаті інтенсивної терапії. В основній групі спо-

стерігався 1 випадок перинатальних втрат внаслідок ПЕТ та глибокої недоношеності. Вагітність завершилася передчасними пологами у I групі у 9 випадках, а у другій – у 27 випадках, що суттєво переважало КГ.

Таблиця 3.9

**Ускладнення періоду новонародженості (абс.ч., %)**

Нозології	Групи вагітних		
	I група (n=100)	II група (n=100)	КГ (n=100)
Асфіксія	11 (11,0)	27 (27,0)	-
Перинатальні ураження ЦНС	19 (19,0)	8 (8,0)	-
ВШК	15 (15,0)	7 (7,0)	-
Дихальні розлади	10 (10,0)	6 (6,0)	-
Мала маса новонародженого відносно терміну гестації	5 (5,0)	38 (38,0)	7 (7,0)
Фізіологічна жовтяниця	3 (3,0)	15 (15,0)	7 (7,0)
Кефалогематоми тім'яних ді- лянок	4 (4,0)	1 (1,0)	1 (1,0)

Росто-вагові показники свідчать, що народження малюків із малою масою тіла простежувалося частіше в II групі, де перебіг прееклампсії був на тлі йододефіциту, а також масово-ростовий індекс (Пондераловий індекс ПІ), який вказує, що чим тяжчий ступінь прееклампсії, тим більше показники антропометрії не відповідають терміну гестації (табл. 3.10).

**Антропометричні показники новонароджених (M±m)**

Групи дослідження	Показники				
	Вага, г	Зріст, см	ОГ, см	ОЖ, см	Масово-ростовий індекс (ПІ)
І група (n=100)					
ПЕ І ст.	3270,3±124,1	50±3,1	33±1,9	33±2,2	65
ПЕ II ст.	2649,2±111,2	49,1±5,5	30,1±2,7	30,2±3,9	54
ПЕ III ст.	2175,3±110,8*	47,5±6,1	30,2±2,3	28,1±4,1	46
II група (n=100)					
ПЕ I ст.	3250,4±125,7	50±2,4	33±1,81	33±2,6	65
ПЕ II ст.	2540,4±112,4	48,6±5,3	30,1±2,64	30±3,8	52,3
ПЕ III ст.	2167±111,3*	46,1±5,7	30,1±1,4	27,1±1,5	47
КГ	3346,6±127,8	50,8±2,1	34,4±1,2	33,13±3,1	67

Примітка: \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці в порівнянні з КГ

Як видно із даних таблиці 3.10, відношення маси тіла до довжини нижче 5 перцентилей (більше 2 сигм) спостерігається при ПЕС. При цьому відзначається зниження маси м'язів, тургора шкіри, підшкірної клітковини. Обвід голівки здається більшим унаслідок зменшення обвіду грудної клітки (на 3 см і більше). У випадку ПЕТ масово-ростовий показник склав 46 (менше 50), що вказує на тяжкий дефіцит маси тіла. У таких новонароджених спостерігаються трофічні зміни шкіри (суха, бліда, зморшкувата і частими тріщинами та пластинчастим шелушінням). Відзначався різко зменшений тургор тканин і маси м'язів.

Найчастішим ускладненням післяпологового періоду була анемія у II групі 72,0%, у I групі 44,0%, субфібрилітет I група 13,0%, II група 32,0%, лохіометра у 2,0%, ПЕ, що виникла у післяпологовому періоді склала 2,0%.

Згідно з вищенаведеним, можна стверджувати, що розподіл пацієнток за групами зроблений з дотриманням принципу рандомізації, що є необхідною умовою для виконання наукової праці, а клініко-статистичні дані свідчать, що як в I, так і в II групі у пацієнток з ПЕ і ПЩЗ спостерігається обтяжений репродуктивний анамнез та висока частота акушерської патології.

Репродуктивний анамнез вагітних із ПЕ на тлі йододефіциту характеризується високою частотою самовільних викиднів (38,1%), завмерлої вагітності (10,0%), передчасними пологами (18,0%), позаматковою вагітністю (4,0%), перинатальними втратами (5,0%). Частота акушерської патології: загроза переривання вагітності – 43,0%, анемія – 37,0%, ПД – 11,0%, порушення матково-плацентарного кровообігу – 31,0%, синдром ЗРП – 23,0%, передчасне старіння плаценти – 23,0%, маловоддя – 32,0%. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між преєклампсією і йододефіцитною патологією ( $r=0,2$ ).

Що слід враховувати при розробці профілактично-терапевтичних заходів, особливо при поєднанні преєклампсії з ПЩЗ.

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ГІПОФІЗАРНО-ТИРЕОЇДНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ

#### 4.1. Клінічна характеристика обстежуваних груп

Згідно з метою і завданнями наукового дослідження, нами на основі медіани йодурії (<100 мкг/л) [42, 71] були сформовані дві репрезентативні групи: 50 вагітних жінок у кінці II та на початку III триместра, у яких діагностовано преєклампсію і ПЩЗ на тлі йододефіциту (III – група), які в свою чергу були розподілені за рівнем медіани йодурії на 2 підгрупи: III А (n=19); III Б (n=25) і 50 пацієнток із преєклампсією без явної ПЩЗ і йододефіцитом (IV – група), які були розподілені за рівнем медіани йодурії на 2 підгрупи: IV А (n=18); IV Б (n=24). До контрольної групи увійшли 30 здорових вагітних жінок, які мешкали у низинному регіоні Закарпаття, у яких відзначалося достатнє забезпечення їх організму мікроелементом йоду (медіана йодурії становила > 100 мкг/л) [42, 71].

Вагітні жінки були комплексно обстежені. Усім госпіталізованим вагітним і тим, які були на обліку в жіночій консультації, крім об'єктивного обстеження проводилися клініко-лабораторні, гормональні та УЗД дослідження.

Ступінь тяжкості ПЕ ставився за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ–10) та згідно з рекомендаціями клінічного протоколу з акушерсько-гінекологічної допомоги (наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004 р.) [26].

ПЕ у вагітних жінок легкого ступеня нами була діагностована у 32 (64,0 %) вагітних III групи і у 33 (66,0 %) – IV клінічної групи. Преєклампсія середнього і важкого ступенів, відповідно, у III групі становив 26,0% і 10%, у четвертій – 27,0% і 7,0%.

Групи були рандомізовані за віком, соціальним станом, соматичною, гінекологічною та інфекційною патологією. Першовагітні у III групі склали 18,0%, у четвертій – 16,0% і в КГ – 12,0%.

Середній вік у досліджуваних групах суттєво не відрізнявся і в середньому становив  $27,0 \pm 1,47$ ,  $27,5 \pm 1,12$ ,  $26,8 \pm 1,32$  року ( $p > 0,05$ ). Розподіл обстежуваних вагітних за віковою категорією наведений у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Розподіл обстежуваних вагітних жінок за віком (абс. ч., %)**

Групи вагітних	N	Вік, роки			
		$\leq 20$ років	21-30 років	31-35 років	$\geq 36$ років
III	50	5 (10,0)	33 (66,0)	8 (16,0)	4 (8,0)
IV	50	6 (12,0)	32 (64,0)	9 (18,0)	3 (6,0)
КГ	30	4 (13,3)	19 (63,3)	5 (16,7)	2 (6,7)

Як видно з даних таблиці 4.1, за віком групи вагітних жінок були майже рівнозначними. Так, більшість жінок була у віці від 21 до 30 років: 33 (66,0%) – в III групі; 32 (64,0%) – в IV групі і в КГ – 19 (63,3%).

За фізичним розвитком досліджувані групи також суттєво не відрізнялись. Так, масово-ростовий коефіцієнт у досліджуваних групах становив: у III групі –  $35,9 \pm 0,8$  кг/м; у IV групі –  $36,1 \pm 0,8$  кг/м і в групі контролю –  $35,4 \pm 0,7$  кг/м.

Репродуктивне здоров'я вагітної жінки та адекватне ставлення вагітної до материнства істотно залежить від її сімейного та соціального стану.

Анамнестичні дані про сімейний стан обстежуваних вагітних жінок наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Сімейний стан обстежуваних вагітних жінок (абс. ч., %)**

Групи жінок	n	Одружені	Неодружені
III	50	43 (86,0)	7 (14,0)
IV	50	44 (88,0)	6 (12,0)
КГ	30	26 (86,7)	4 (13,3)

Як видно з даних таблиці 4.2, кількість зареєстрованих і незареєстрованих шлюбів у досліджуваних групах суттєво не відрізняється.

Соціальний стан досліджуваних груп свідчить, що серед контрольної групи переважають домогосподарки 13 (43,3%). Проведені дослідження показали, що у порівнянні з групою контролю серед вагітних жінок III і IV – груп переважали робітниці (III – 32,0% і IV – 34,0%) та службовці (III – 28,0% і IV – 30,0%) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Соціальний стан обстежуваних вагітних жінок (абс. ч., %)**

Групи жінок	Соціальний стан			
	Робітниці	Службовці	Студенти	Домогосподарки
III група (n=50)	15 (32,0)	14 (28,0)	2 (4,0)	19 (38,0)
IV група (n=50)	17 (34,0)	15 (30,0)	1 (2,0)	17 (34,0)
КГ (n=30)	7 (23,3)	8 (26,7)	2 (6,7)	13 (43,3)



Дані анамнезу про перенесені дитячі інфекційні захворювання в обстежуваних вагітних жінок наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Частота перенесених інфекційних захворювань в анамнезі у обстежуваних вагітних (абс. ч., %)**

Перенесені дитячі інфекції	Групи вагітних жінок		
	III група (n=50)	IV група (n=50)	КГ (n=30)
Червона висипка	7 (14,0)	9 (18,0)	5 (16,6)
Вітряна віспа	15 (30,0)	18 (36,0)	8 (26,7)
Кір	13 (26,0)	7 (14,0)	3 (10,0)
Епідемічний паротит	1 (2,0)	2 (4,0)	-
Гепатит А	3 (6,0)	2 (4,0)	1 (3,3)

Як видно з даних таблиці 4.4, більша частина жінок III і IV клінічних груп перенесла дитячі інфекції: з них найбільша кількість випадків припадає на вітряну віспу (III – 30,0%; IV – 36,0%), кір (III – 26,0%; IV – 14,0%), червону висипку (III – 14,0%; IV – 18,0%). Епідемічний паротит траплявся у III групі – 2,0% і IV групі – 4,0%, відповідно. Гепатит А не перевищувала показник контрольної групи і відповідно становила 3,3% у III клінічній групі і 4,0% – у четвертій.

При детальному вивченні анамнезу у жінок обстежуваних груп виявлена достатньо висока частота екстрагенітальної патології (табл. 4.5).

**Екстрагенітальна патологія у обстежених вагітних (абс. ч., %)**

Нозології	Групи вагітних жінок		
	III група (n=50)	IV група (n=50)	КГ (n=30)
Анемія	24 (48,0)	23 (46,0)	4 (13,3)
Хронічні захворювання сечостатевої системи	9 (18,0)	8 (16,0)	1 (3,3)
НЦД	17 (34)	16 (32,0)	5 (16,7)
Хронічний бронхіт	6 (12,0)	5 (10,0)	1 (3,3)
Гіпертонічна хвороба	1 (2,0)	1 (2,0)	-
Гепатохолецистит	4 (8,0)	3 (6,0)	-
Варикозна хвороба	2 (4,0)	1 (2,0)	-
Серцево-судинні захворювання	3 (6,0)	2 (4,0)	1 (3,3)

Як видно з даних таблиці 4.5, основне місце в структурі екстрагенітальної патології займає анемія, як у III клінічній групі (48,0%), так і в четвертій (46,0%), що значно перевищує показник контрольної групи (13,3%). Відзначимо високу частоту в анамнезі НЦД у жінок як у III – клінічній групі (34,0%), так і в четвертій (32,0%). У інших випадках простежувалися хронічні захворювання сечовидільної системи: третя група (18,0%) і четверта група (16,0%), в контрольній групі даний показник становив (3,3%), хронічний бронхіт – (12,0% і 10,0%) відповідно. Інші екстрагенітальні захворювання склали від 8,0% до

2,0%. На нашу думку, високий рівень супутньої соматичної патології пояснює особливість репродуктивного анамнезу (табл. 4.6). Серед особливостей слід виділити високу частоту у III-й і IV-й клінічних групах мимовільних абортів (38,1% і 36,0%) та завмерлої вагітності (10,0% і 6,0%). Необхідно відзначити досить високу частоту передчасних пологів (18,0% і 14,0%) відповідно. Набагато рідше траплялися артифіційні аборти (8,0% і 12,0%).

Таблиця 4.6

**Репродуктивний анамнез обстежених вагітних (абс. ч., %)**

Показник	Групи вагітних жінок		
	III група (n=50)	IV група (n=50)	КГ (n=30)
Артифіційні аборти	4 (8,0)	6 (12,0)	5 (16,6)
Мимовільні аборти	19 (38,1)	18 (36,0)	3 (10,1)
Завмерла вагітність	5 (10,0)	3 (6,0)	-
Передчасні пологи	9 (18,0)	7 (14,0)	-
Термінові пологи	16 (32,0)	18 (36,0)	16 (53,3)
Позаматкова вагітність	2 (4,0)	1 (2,0)	-

Наступним кроком нашого дослідження було вивчення гінекологічної захворюваності серед пацієнток досліджуваних груп, яка зображена в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

**Генітальна патологія обстежених вагітних (абс. ч., %)**

Генітальна патологія	Групи вагітних жінок		
	III група (n=50)	IV група (n=50)	КГ (n=30)
Запальні захворювання малої миски	6 (12,0)	5 (10,0)	1 (3,3)
Порушення менструального циклу	19 (38,0)	17 (34,0)	2 (6,6)
Патологія шийки матки	15 (30,0)	13 (26,0)	1 (3,3)
Непліддя	2 (4,0)	1 (2,0)	-

Серед основних нозологій генітальної патології переважали запальні захворювання малої миски як у III групі (12,0%), так і у IV групі (10,0%). Патології шийки матки траплялася у 30,0% і 26,0% тих же вагітних. У жінок із фізіологічним перебігом вагітності та пологів запальні захворювання склали 3,3%. Слід відзначити, що у пацієток III і IV групи порушення менструального циклу відзначено у 38,0% і 34,0%. У контрольній групі порушення менструального циклу зареєстровано у 6,6%. Неплідність склала 4,0% у третій клінічній групі і у 2,0% в четвертій, у групі контролю непліддя не було.

Як показали проведені дослідження найчастіше у жінок III-ї клінічної групи трапляється дифузний зоб I-II ступенів (44,0%), вузловий зоб (12,0%), субклінічний гіпотиреоз (36,0%), маніфестний гіпотиреоз (8,0%).

Аналізуючи представлені вище відомості, можна стверджувати, що розподіл вагітних обстежуваних груп зроблений із дотримання принципу рандомізації. Клініко-статистичний аналіз свідчить, що як у III групі, так у IV групі у пацієток спостерігається високий рівень екстрагенітальної патології з обтяженим репродуктивним анамнезом та гінекологічною патологією, що слід враховувати при розробці комплексу лікувально-профілактичних заходів.

#### 4.2. Порівняльний аналіз йодного забезпечення, функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи та ендокринологічна оцінка фетоплацентарного комплексу

Відомо, що йод є основним структурним компонентом гормонів ЩЗ [12, 79, 80]. Недостатнє забезпечення організму цим мікроелементом призводить до порушення біохімічних процесів, спрямованих на підтримку нормального синтезу та секреції тироїдних гормонів, а у разі тривалого дефіциту йоду відбувається зрив механізмів адаптації щитоподібної залози з розвитком гіпотиреозу [71, 79].

Доведено, що основними критеріями тяжкості йодного дефіциту є зміна об'єму ЩЗ та показник медіани йодурії [80].

Згідно з наведеним вище, йодне забезпечення організму вагітних жінок досліджуваних груп нами проводилося за рекомендаціями ради з контролю за ЙДЗ, оптимальним рівнем йодурії в період вагітності є 150–230 мкг/л ВООЗ 2007 [12]. Оцінка йодного забезпечення досліджуваних груп зображено в таблиці 4.8

Таблиця 4.8

#### Йодурія у обстежених вагітних у кінці II на початку III триместрів (абс. ч., %)

Ступінь важкості йодо-дефіцитного стану, мкг/л	III група (n=50)		IV група (n=50)		КГ (n=30)	
	Me	Абс.ч., %	Me	абс.ч., %	Me	абс.ч., %
Норма (>100 мкг/л)	107,41	2 (4,0)	108,21	5 (10,0)	143,70	20 (66,7)
Легкий (50-99 мкг/л)	67,36	19 (38,0)	68,17	18 (36,0)	87,41	9 (30,0)
Середній (20-49 мкг/л)	35,18	25 (50,0)	36,3	24 (48,0)	45,6	1 (3,3)
Важкий (<20 мкг/л)	18,81	4 (8,0)	19,56	3 (6,0)	-	-
Загальна медіана йодурії, мкг/л	42,23	50 (100)	43,31	50 (100)	117,6	30 (100)

Як видно з даних таблиці 4.8, середній показник загальної медіани йодурії при преекламписії з наявністю ПЩЗ на тлі йододефіциту склав 42,23 мкг/л, а у групі вагітних жінок, де прееклампія без наявності ПЩЗ на тлі йододефіциту, 43,31 мкг/л, що майже у 2,8 і 2,7 разу нижче ніж показник у групі контролю – 117,6 мкг/л. У той же час у вагітних жінок даних груп виявлено легкий ступінь йодної нестачі у 38,0% і 36,0%; середній – у 50,0% і 48,0% і важкий – у 8,0% і 6,0% відповідно. Показник медіани йодурії в даних групах при легкому ступені становив 67,36 мкг/л і 68,17 мкг/л. При середньому ступені – 35,18 мкг/л і 36,3 мкг/л; важкому ступені – 18,81 мкг/л і 19,56 мкг/л відповідно. У вагітних жінок КГ легкий ступінь йодної нестачі траплявся у 30,0%, середній – у 3,3%.

Під час вагітності недостатнє надходження в організм вагітної йоду веде як до функціональних змін, так і до змін її об'єму [12, 42]. На тлі дефіциту йоду компенсаторна хронічна стимуляція росту ЩЗ сприяє збільшенню її в об'ємі [79], що було підтвержено нашими спостереження (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Об'єм ЩЗ у обстежених вагітних у кінці II та на початку III триместрів вагітності (M±m)**

Ступінь важкості йододефіциту за Me (мкг/л)	Об'єм ЩЗ (см <sup>3</sup> )		
	III група (n=50)	IV група (n=50)	КГ (n=30)
Норма (>=100мкг/л)	16,3±4,7	17,0±2,7	17,9±2,8
Легкий (50-99мкг/л)	18,5±4,5	19,5±6,4	-
Середній (20-49мкг/л)	22,0±3,6*	22,5±6,4*	-
Важкий (<20мкг/л)	28,0±2,4*	30,3±4,6*	-

Примітка: \* p < 0,05 – у достовірно в порівнянні з КГ

Як видно з даних таблиці 4.9, збільшення об'єму щитоподібної залози залежить від ступеня забезпечення організму йодом. Так, із середнім ступенем

важкості йододефіциту об'єм щитоподібної залози у III групі був  $22,0 \pm 3,6 \text{ см}^3$ , у IV –  $22,5 \pm 6,4 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ), з важким ступенем йододефіциту –  $28,0 \pm 2,4 \text{ см}^3$  у III групі і  $30,3 \pm 4,6 \text{ см}^3$  у IV групі відносно контрольної групи ( $17,9 \pm 2,8 \text{ см}^3$ ;  $p < 0,05$ ).

Як відомо, при адекватному забезпеченні йодом об'єм ЩЗ при вагітності збільшується лише на 10,0–15,0%, а при йододефіциті – від 16,0 до 31,0%, при цьому структурні зміни щитоподібної залози, що виникли, лише частково зворотні [197], що суттєво може вплинути і на тиреоїдну функцію як матері, так і плода [79].

Зважаючи на це, нами проведений аналіз функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи досліджуваних груп (табл. 4.10).

ТТГ функція ЩЗ залежно від дефіциту йоду у обстежуваних вагітних в кінці II-III триместрів (M±m)

Групи обстежуваних вагітних		Me, мкг/л	Рівні гормонів			
			ТТГ, мМО/л	T <sub>3</sub> , нМОЛЬ/л	T <sub>4</sub> , нМОЛЬ/л	fT <sub>4</sub> , нМОЛЬ/л
III група (n=50)	IIIA підгрупа (n=19)	67,36	6,63±0,22**	1,4±0,3	157,1±10,5	14,9±0,7
	IIIB підгрупа (n=25)	35,18	8,61±0,23**	1,4±0,2*	118,1±11,4*	12,13±0,45*
IV група (n=50)	IVА підгрупа (n=18)	68,17	5,21±0,21**	1,5±0,2	159,2±10,7	13,7±0,57
	IVБ підгрупа (n=24)	36,3	6,47±0,22**	1,2±0,8*	118,6±10,2*	13,15±0,54*
КГ (n=30)		117,6	3,3±0,21	2,3±0,4	164,8±13,1	15,2±0,26

Примітка: \* p<0,05; \*\* p<0,001 – вірогідність різниці показників III і IV групи порівняння з КГ



Як видно з даних таблиці 4.10, у кінці II та на початку III триместрів у вагітних жінок із ПЕ відзначається відхилення в тиреоїдному статусі в порівнянні з КГ. При легкому ступені йододефіциту за медіаною йодурії, що склала в IIIA підгрупі 67,36 мкг/л, в IVA підгрупі – 68,17 мкг/л, відзначається статистично вірогідна різниця у підвищенні рівня ТТГ у IIIA підгрупі – до  $6,63 \pm 0,23$  мМО/л,  $p < 0,001$  порівняно з групою, де ПЕ без наявності ПЩЗ на тлі йододефіциту у IVA підгрупі – до  $5,21 \pm 0,21$  мМО/л,  $p < 0,001$ . У групі, де ПЕ перебігала на тлі йододефіциту, рівень ТТГ був вірогідно вищий ніж у групі без ПЩЗ. В обох групах спостереження відзначається незначне зниження Т<sub>3</sub>, але в III групі на тлі йододефіциту відзначається нижчий показник Т<sub>3</sub> у IIIA підгрупі – до  $1,4 \pm 0,2$  нмоль/л; порівняно з групою, де ПЕ без наявності ПЩЗ на тлі йододефіциту в IVA підгрупі – до  $1,5 \pm 0,2$  нмоль/л. А також несуттєве зниження тиреоїдних гормонів як у IIIA підгрупі (Т<sub>4</sub> –  $157,1 \pm 10,5$  нмоль/л, fТ<sub>4</sub> –  $14,9 \pm 0,7$  нмоль/л), так і в IVA підгрупі (Т<sub>4</sub> –  $159,2 \pm 10,7$  нмоль/л, fТ<sub>4</sub> –  $13,7 \pm 0,57$  нмоль/л) у порівнянні з КГ ( $p > 0,05$ ).

При середньому ступені дефіциту йоду в обстежених вагітних (IIIБ підгрупа – 35,18 мкг/л; IVБ підгрупа – 36,3 мкг/л) виявлено наростання порушень у регуляторних механізмах гіпофізарно-тиреоїдної системи.

Про це свідчить ріст рівня ТТГ більше ніж у 2 рази у IIIБ і IVБ підгрупах (відповідно  $8,61 \pm 0,23$  мМО/л і  $6,47 \pm 0,22$  мМО/л проти  $3,3 \pm 0,21$  мМО/л у КГ,  $p < 0,001$ ). При цьому відзначено вірогідне зниження рівнів Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> у IIIБ підгрупі (Т<sub>3</sub> –  $1,4 \pm 0,3$  нмоль/л; Т<sub>4</sub> –  $118,1 \pm 11,4$  нмоль/л) та IVБ підгрупі (Т<sub>3</sub> –  $1,2 \pm 0,8$  нмоль/л і Т<sub>4</sub> –  $118,6 \pm 10,2$  нмоль/л) відносно КГ ( $p < 0,05$ ).

Зміни рівня ТТГ і тиреоїдних гормонів у вагітних досліджуваних груп вказують на посилення процесів декомпенсації у тиреотропно-тиреоїдній системі в залежності до йодного забезпечення організму вагітної.

Оцінку деяких ланок гормонопродукуючої функції ФПК у пацієнток із ПЕ та гіпотиреозом проводили за наступними показниками: ПЛ і ХГЛ, який характеризує стан синцитіотрофобласту, П<sub>r</sub> та Е<sub>3</sub> – для оцінки функціонального стану біосистеми «мати-плацента-плід» і кортизолу – для діагностики змін у гі-

поталамо-гіпофізарній системі як критерію діагностики хронічного стресу у вагітних.

При дослідженні рівня гормонів ФПК (табл. 4.11), у вагітних із ПЕ та гіпотиреозом як в третій, так і в четвертій групі, відносно КГ, спостерігається вірогідне зниження  $P_T$  ( $390,7 \pm 6,54$  нмоль/л – в III групі,  $398,8 \pm 7,85$  нмоль/л – в IV групі і  $546,67 \pm 7,89$  нмоль/л – в КГ ( $p < 0,05$ )) та, відповідно,  $E_3$  ( $13 \pm 1,21$  нг/мл – в III групі,  $9 \pm 1,16$  нг/мл – в IV групі і  $15,3 \pm 1,63$  нг/мл – в КГ ( $p < 0,05$ )). Ці дані підтверджують проведені ретроспективні дослідження, згідно яким загроза переривання в першій і другій групі зустрічались значно частіше, у порівнянні з КГ (табл. 3.3).

Функціональний стан синцитіотрофобласту оцінювався за рівнем ХГЛ, який нижчий у 1,1 рази і ПЛ, які в 1,7 і 1,9 рази знижені в III і IV групі відносно КГ. Достовірної різниці між III і IV групою не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.11

**Гормональний статус обстежених вагітних в кінці II-III триместру ( $M \pm m$ )**

Показник	Групи вагітних жінок		
	III група (n=50)	IV група (n=50)	КГ (n=30)
$P_T$ , нмоль/л	$390,7 \pm 6,54^*$	$398,8 \pm 7,85^*$	$546,67 \pm 7,89$
$E_3$ , нг/мл	$13 \pm 1,21^*$	$9 \pm 1,16^*$	$15,3 \pm 1,63$
ХГЛ, нмоль/л	$302,6 \pm 4,31^*$	$312,7 \pm 4,61^*$	$345,5 \pm 5,81$
ПЛ, нмоль/л	$171,5 \pm 3,31^*$	$184,4 \pm 2,16^*$	$327,7 \pm 3,15$
Кортизол, нмоль/л	$664,4 \pm 51,21^*$	$682,6 \pm 26,41^*$	$655,3 \pm 14,82$

Примітка: \*  $p < 0,05$  – різниця достовірна, порівняно з КГ

Рівень кортизолу в сироватці крові свідчить про розвиток у вагітних хронічного стресу та напруження у гіпоталамо-гіпофізарній системі (III –  $664,4 \pm 51,21$  нмоль/л і IV –  $682,6 \pm 26,41$  нмоль/л).

#### 4.3. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту

Відомо, що на тлі порушення функції ЩЗ виникає недостатня інвазія трофобласту, неповноцінна плацентація, ішемія плаценти та гіпоксія, яка вважається основною причиною ендотеліопатії та розвитку ПЕ [197]. За даними літератури [106] гіпоксія сприяє надлишковому накопиченню продуктів ПОЛ (МДА та ДК). Одночасно спостерігається дисбаланс системи антиоксидантного захисту, що веде до зниженням активності антиоксидантних і антиперекисних ферментів. Підвищення рівнів ліпідних пероксидів при нормальній вагітності сприяє значному зростанню активності антиперекисних ферментів.

Для з'ясування стану ПОЛ та АОСЗ в розвитку ПЕ на тлі йододефіциту нами проведені дослідження у обстежуваних групах (табл. 4.12).

Порівняльна характеристика стану ПОЛ у пацієток у кінці II та на початку III триместрів подана в таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

#### Показники кінцевих продуктів ПОЛ у обстежуваних вагітних (M±m)

Показники	Групи вагітних жінок		
	III група (n=50)	IV група (n=50)	КГ (n=30)
МДА, мкмоль/л	$14,15 \pm 0,51^*$	$13,67 \pm 0,46^*$	$6,82 \pm 0,26$
ДК, мкмоль/л	$4,05 \pm 0,06^*$	$3,86 \pm 0,07^*$	$2,58 \pm 0,04$

Примітка: \*  $p < 0,05$  – різниця вірогідна у порівнянні з КГ

За даними таблиці 4.12, у вагітних з преєклампсією і наявністю патології щитоподібної залози в умовах йододефіциту показник вмісту кінцевих продуктів ПОЛ як в III, так і в IV групі відносно контрольної групи чітко виражена тенденція до зростання рівня метаболітів ПОЛ МДА ( $14,15 \pm 0,51$  мкмоль/л і  $13,67 \pm 0,46$  мкмоль/л відповідно;  $p < 0,05$ ). У порівнянні даних груп із групою контролю встановлено збільшення вмісту МДА в 2,07 і 2 рази відповідно. Аналогічна тенденція спостерігалася й стосовно рівня проміжної фракції ПОЛ – ДК. Так, вміст ДК в III і IV групі вищий за контрольну групу і склав  $4,05 \pm 0,06$  мкмоль/л і  $3,86 \pm 0,07$  мкмоль/л проти  $2,58 \pm 0,04$  мкмоль/л у групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Отже, відзначається більший ступінь зростання активності ПОЛ та дестабілізації клітинних біомембран у вагітних з преєклампсією на тлі йододефіциту.

ПОЛ знаходиться під контролем фізіологічної АОСЗ. У нормі зберігається рівновага між швидкістю ПОЛ та активністю АОСЗ (вітаміни Е, С, В, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионтрансфераза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза та ін.), що є одним з основних показників гомеостазу [101]. Але при патології активність антиоксидантної системи захисту суттєво зменшується що в свою чергу погіршує перебіг вагітності.

Оцінка стану АОСЗ у обстежених жінок у кінці II та III триместрів подана в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

**Оцінка стану АОСЗ у обстежених вагітних у кінці II-III триместру ( $M \pm m$ )**

Показники	Групи вагітних жінок		
	III група (n=50)	IV група (n=50)	КГ (n=30)
<b>Ферментативний ланцюг АОСЗ</b>			
Каталаза, мг H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл	$11,15 \pm 0,28^*$	$12,76 \pm 0,15^*$	$22,89 \pm 0,41$

СОД, Од/мг білка	0,028±0,0023*	0,034±0,0066*	0,062±0,0031
Неферментативний ланцюг АОСЗ			
Вітамін А, мкмоль/л	1,71±0,32*	1,88±0,17*	2,54±0,24
Вітамін Е, мкмоль/л	4,65±0,56*	5,46±0,48*	9,15±0,82

Примітка: \*  $p < 0,05$  – різниця, вірогідна у порівнянні з КГ

Як видно з даних таблиці 4.13, в обстежених вагітних були виявлені порушення з боку функціональної активності ферментів АОСЗ. Одночасно, з активацією окислювальних процесів настає зниження антиокислювальної активності крові, про що свідчить знижена активність каталази і СОД. Проте у групі, де вагітність ускладнилася ПЕ на тлі йододефіциту, показники АОСЗ були нижчими в порівнянні з групою без ПЩЗ на тлі йододефіциту та групою контролю. Відзначається зниження активності каталази  $11,15 \pm 0,28$  мг  $\text{H}_2\text{O}_2$ /мл і  $12,76 \pm 0,15$  мг  $\text{H}_2\text{O}_2$ /мл, проти  $22,89 \pm 0,41$  мг  $\text{H}_2\text{O}_2$ /мл у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), СОД  $0,028 \pm 0,0023$  Од/мг білка та  $0,034 \pm 0,0066$  Од/мг білка проти  $0,062 \pm 0,0031$  Од/мг білка у КГ ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що вітаміни А і Е є активними антиоксидантами [160]. Виявлено зниження їх рівнів як у III групі, так і в IV групі (III група: вітамін А – в 1,5 разу, вітамін Е – в 2,0 разу; IV група: вітамін А – в 1,6 разу і вітамін Е – в 1,7 разу).

Таким чином, у кінці II та на початку III триместрів вагітності відзначається порушення функції гіпофізарно-тиреоїдної системи у обстежуваних вагітних в залежності від рівня йододефіциту: при легкому ступені йододефіциту за медіаною йодурії  $67,36$  мкг/л простежувалося підвищення рівню до ТТГ  $6,63 \pm 0,22$  мМО/л ( $p < 0,001$ ), зниження Т<sub>3</sub> до  $(1,4 \pm 0,2)$  нмоль/л, Т<sub>4</sub> до  $(157,1 \pm 10,5)$  нмоль/л, fT<sub>4</sub> до  $(14,9 \pm 0,7)$  нмоль/л); при середньому ступені йододефіциту (Ме  $35,18$  мкг/л) рівень ТТГ більше ніж у 2 рази ( $8,61 \pm 0,23$  мМО/л проти  $3,3 \pm 0,21$

мМО/л,  $p < 0,001$ ), зниження рівнів Т<sub>3</sub> до  $(1,4 \pm 0,2$  нмоль/л), Т<sub>4</sub> до  $(118,1 \pm 11,4$  нмоль/л) та fТ<sub>4</sub> до  $(12,13 \pm 0,45$  нмоль/л).

Функціональний стан ФПК у вагітних із ПЕ на тлі йододефіциту характеризується дисгормональними порушеннями: зниженням рівня Пг до  $390,7 \pm 6,54$  нмоль/л, Е<sub>3</sub> до  $13 \pm 1,21$  нг/мл та збільшенням вмісту К до  $664,4 \pm 51,21$  нмоль/л, що призводить до порушення морфо функціонального стану синцитіотрофобласту: зниження рівня ХГЛ у 1,1 разу, ПЛ у 1,7 ( $p \leq 0,05$ ) з I триместру вагітності.

При вивченні стану ПОЛ у крові вагітних жінок із ПЕ на тлі йододефіциту нами встановлено, що вміст продуктів ПОЛ (МДА і ДК) суттєво збільшується при усіх ступенях ПЕ на тлі йододефіцитних станів у порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності. Слід вважати надмірну активацію ПОЛ на тлі зниження АОСЗ організму основною причиною ендотеліопатії і розвитку ПЕ.

При ПЕ у поєднанні з патологією ЩЗ залежно від рівня йододефіциту активуються процеси ПОЛ, що супроводжується збільшенням рівнів МДА у 2,1 разу та ДК в 1,6 разу на тлі пригнічення антиоксидантної системи: зниження активності каталази та супероксидисмутази в 2,1 і 2,2 разу; вітамінів А і Е в 1,5 і 2,0 разу.

## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ І ГІПОТИРЕОЗОМ

#### 5.1. Вплив лікувально-профілактичних заходів на гестаційний процес та наслідки розродження

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка подальшого перебігу гестаційного процесу та наслідків розродження у 50 вагітних (V групи), що отримували розроблену нами корегуючу терапію, і 50 вагітних (VI групи), у яких використовувалася базисна терапія [83].

Ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів оцінювалася комплексно як за клініко-лабораторними, електрофізіологічними, ультразвуковими, та морфологічними методами, так за акушерськими і перинатальними наслідками розродження.

Оскільки в наше завдання входило усунення йододефіциту і підвищення антиоксидантного захисту мембран клітин, ДКК, ферментів від окислення їх вільними радикалами, ми вважали за доцільне включення до базисної терапії комбінованого препарату, до складу якого входить: йодид калію, вітаміни А і Д<sub>2</sub> та омега-3 поліненасичені кислоти.

З метою підвищення антиоксидантного захисту клітин і тканин нами використаний комбінований препарат, до складу якого входять вітаміни А, Е, С та мікроелемент селен, який є складовою частиною ферменту глутатіонпероксидази, яка забезпечує виведення з клітини перекисів та вільних радикалів. Вітамін С як біологічно потужний антиоксидант разом із вітаміном Е попереджує утворення вільних радикалів із токсичних нітрозамінів, які містяться в харчових продуктах, окрім того, фолієва кислота, йод, вітаміни А і Д<sub>2</sub> – необхідні градієнти для нормального розвитку плода, особливо нервових волокон і клітин ЦНС [83, 108]. Для покращення матково-плацентарно-плодового кровоплину

призначали засоби, що впливають на метаболічні процеси (на прикладі актовегіну по 200 мг per os протягом 4 тижнів).

При порушенні гомеостазу ми включали до терапії аспірин по 75 мг/добу з 16 по 34 тиждень гестації.

Для компенсації гіпотиреозу призначався левотироксин (100 мкг на добу per os) під контролем рівня гормонів ЩЗ у крові ТТГ, fT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub> через 30 днів після розпочатого лікування [32].

Оцінюючи клінічну ефективність розроблених і запропонованих лікувально-профілактичних заходів, перш за все слід відзначити покращення акушерських і перинатальних наслідків та відсутність будь-яких алергічних проявів і індивідуальної переносимості.

Одним з основних підтверджень доцільності запроваджених нами лікувально-профілактичних заходів є зниження частоти плацентарної дисфункції, загрози передчасних пологів, анемії, важких форм преєклампсії (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

#### Оцінка результатів лікувально-профілактичних заходів (абс.ч., %)

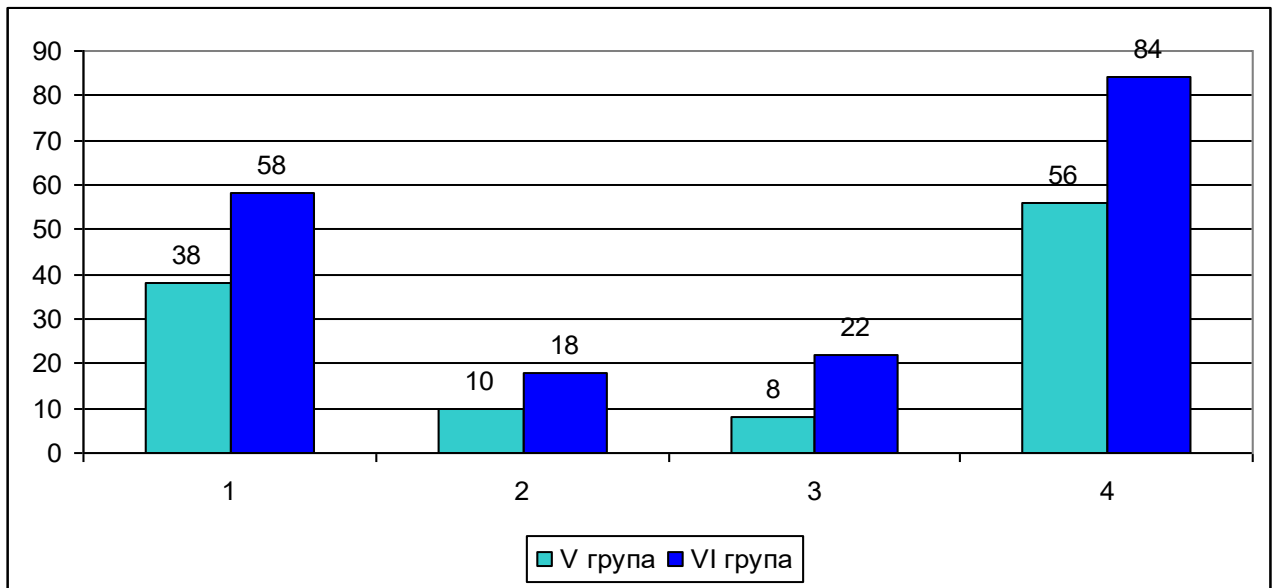
Показники	Групи вагітних жінок		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
Плацентарна дисфункція	25 (50,0)	35 (70,0)	–
Загроза переривання вагітності	21 (42,0)	31 (62,0)	3 (10,0)
Анемія	18 (36,0)	28 (56,0)	2 (6,6)
Погіршення перебігу преєклампсії	5 (10,0)	14 (28,0)	–

Наростання клінічної симптоматики у жінок із преєклампсією відзначено у вагітних V групи в 5 (10,0%) випадках, у VI групі в 14 (28,0%), що підтверджує ефективність лікувально-профілактичних заходів, які виростили у 2,8 рази.



Аналіз підтвердив і суттєве зниження частоти загрози передчасних пологів (42,0% і 62,0%), анемії (36,0% і 56,0%) у вагітних V групи, яка велася за розробленою нами методикою.

Одним з основних підтверджень ефективності запропонованої технології ведення вагітності у жінок із ПЕ на тлі гіпотиреозу є і зниження частоти плацентарної дисфункції та зміни її структури (рис. 5.1).



**Рис. 5.1** Структура плацентарної дисфункції (%)

1 – затримка розвитку плода за асиметричним варіантом, 2 – маловоддя, 3 – багатоводдя, 4 – дистрес плода.

Відзначалася позитивна тенденція зниження відсотка затримки розвитку плода. При цьому, за даними фетометрії, асиметрична форма ЗРП плода у V групі становила 38,0%, що на 20,0% менше ніж у VI групі (58,0%) відповідно.

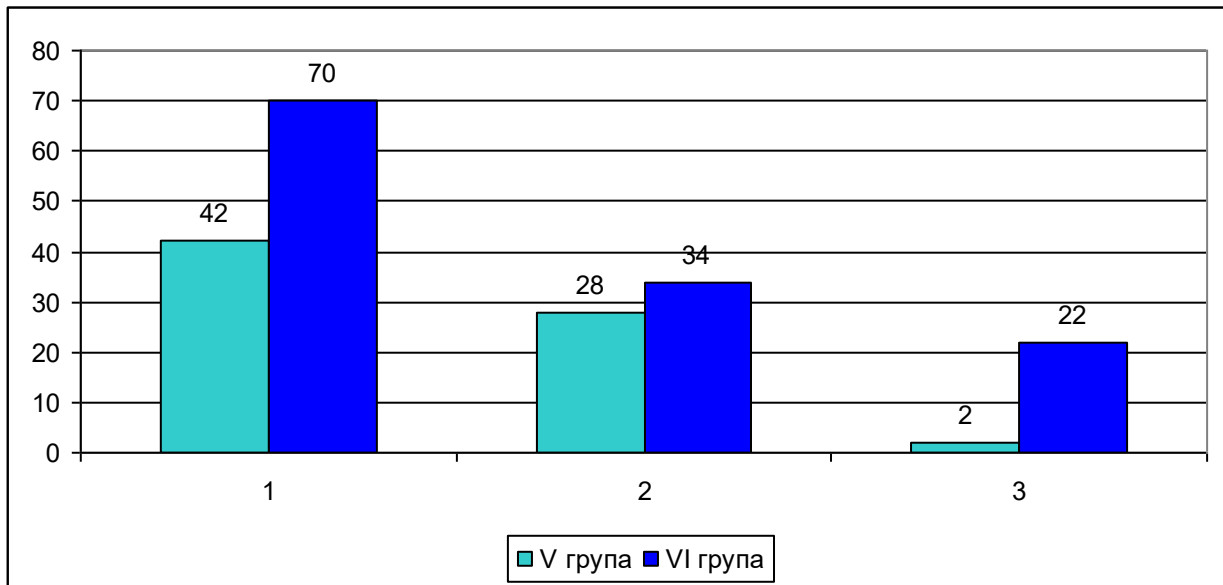
Дистрес плода відзначено у вагітних V групи в 56,0%, у VI групі вагітних даний діагноз верифікований у 84,0%.

Вивчення структури об'єму навколоплодового середовища свідчить про переважання полігідроамніону у вагітних VI групи (22,0%), проти 8,0% у пацієнток V групи, що підтверджує більшу ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Одним з основних підтверджень ефективності запропонованої технології ведення вагітності у жінок із ПЕ і гіпотиреозом є зниження частоти передчас-

них пологів, що суттєво впливають на перинатальну захворюваність і смертність.

Це наглядно демонструє діаграма (рис. 5.2).



**Рис. 5.2** Терміни гестації при передчасних пологах у обстежених вагітних (%). 1 – 35–36 тижні; 2 – 33–34 тижні; 3 – 28–32 тижні

Отже, як свідчать результати проведених клінічних досліджень, удосконалення технології ведення вагітних із преєклампсією і гіпотиреозом дозволяє суттєво покращити клінічний перебіг вагітності внаслідок зниження частоти акушерських ускладнень і плацентарної дисфункції.

Одержані результати стали підґрунтям для проведення більш поглибленого вивчення впливу лікувально-профілактичних заходів на йодне забезпечення організму вагітної, гіпофізарно-тиреоїдну систему, систему антиоксидантного захисту, стан гемостазу, біохімічних змін та водно-електролітного обміну.

## **5.2. Йодне забезпечення організму вагітних та стан гіпофізарно-тиреоїдної системи**

Беручи до уваги, що основним показником йодного забезпечення організму вагітної є медіана йодурії [71], нами на основі даного показника проведено вивчення йодного забезпечення у 50 вагітних, які отримували розроблене нами

лікування (V група), та 50 вагітних, у яких використовувалась базисна терапія (VI група).

Загальна медіана йодурії у вагітних із прееклампсією і гіпотиреозом складала 117,65 мкг/л, що у 1,4 разу більша, ніж у вагітних 83,28 мкг/л, що отримували базисну терапію (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Йодне забезпечення організму вагітних залежно від терапії перед розродженням (абс. ч., %)**

Ступінь важкості йододефіцитного стану, мкг/л	Групи вагітних жінок			
	V група (n=50)		VI група (n=50)	
	Me	абс.ч., %	Me	абс.ч., %
≥100 мкг/л	117,65	40 (80,0)	104,42	28 (56,0)
Легкий, 50-90 мкг/л	89,56	8 (16,0)	76,42	19 (38,0)
Помірний, 20-49 мкг/л	47,27	2 (4,0)	41,31	3 (6,0)
Важкий, < 20 мкг/л	-	-	-	-
Me, мкг/л	117,65	50 (100)	83,28	50 (100)

Як видно з даних таблиці 5.2, серед обстежених вагітних, у яких проводилися запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи, легкий ступінь йододефіциту був виявлений у 16,0% (Me 89,56 мкг/л), у VI групі – 38,0% (Me 76,42 мкг/л). Помірний ступінь йодурії в V групі склав 4,0% (Me 47,27 мкг/л), у VI – 6,0% (Me 41,31 мкг/л) відповідно. Важкий ступінь йододефіциту у досліджуваних групах не спостерігався.

Наведене вище свідчить, що у вагітних, які лікувались базисною терапією, не було досягнуто ліквідації йододефіциту, про що свідчить загальна медіа-

на йодурії 83,28 мкг/л. У той же час розроблена нами комплексна медикаментозна корекція дозволяє у 80,0% ліквідувати йододефіцит перед розродженням, про що вказує медіана йодурії (117,65 мкг/л).

### 5.3. Стан гіпофізарно-тиреоїдної системи в залежності від корегуючої терапії

Обстеження вагітних у яких виявлено фактори ризику розвитку преєклампсії при наявності гіпотиреозу проводилося у 28–33 тижні гестації і після проведеної лікувально-профілактичної терапії у вагітних з ПЕ на тлі гіпотиреозу у 36–38 тижнів гестації. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи оцінювався за рівнем ТТГ, Т<sub>3</sub>, fТ<sub>4</sub> в сироватці крові досліджуваних груп. Визначення рівнів гормонів проводилося у порівняльному аспекті у 50 вагітних – V групи і у 50 вагітних – VI групи. КГ склали 30 соматично здорових вагітних в аналогічні терміни гестації з фізіологічним перебігом вагітності.

При визначенні рівнів гормонів (ТТГ, Т<sub>3</sub>, fТ<sub>4</sub>) у вагітних із преєклампсією і гіпотиреозом, які лікувалися запропонованою нами методикою (табл. 5.3), спостерігається нормалізація fТ<sub>4</sub>, рівень якого, починаючи з 28–33 тижнів гестації, наближається до КГ (V група 15,81±0,27 нмоль/л і КГ 16,08±0,18 нмоль/л (p>0,05)).

Таблиця 5.3

#### Порівняльний аналіз показників ТТГ, Т<sub>3</sub>, fТ<sub>4</sub> у вагітних жінок досліджуваних груп (M±m)

Показники	Термін гестації	Групи вагітних жінок		
		V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
ТТГ, мМО/л	28 – 33	3,12±0,06*	3,18±0,06*	2,29±0,02
	36 – 38	2,97±0,04*	3,03±0,05*	2,21±0,03

Т <sub>3</sub> , нмоль/л	28 – 33	1,67±0,06*	1,59±0,04*	2,31±0,02
	36 – 38	1,83±0,05*	1,67±0,06*	2,59±0,15
fT <sub>4</sub> , нмоль/л	28 – 33	15,81±0,27	14,48±0,54	16,08±0,18
	36 – 38	17,05±0,58	15,12±0,32	17,11±0,12

Примітка: \*  $p < 0,05$  – вірогідність відносно КГ

Рівень ТТГ на тлі запропонованої корекції навіть у кінці періоду вагітності був суттєво вищим за групу контролю (відповідно  $2,97 \pm 0,04$  мМО/л і  $2,21 \pm 0,03$  мМО/л,  $p < 0,05$ ). Перед пологами показник Т<sub>3</sub> становив у V групі  $1,83 \pm 0,05$  нмоль/л проти  $1,67 \pm 0,06$  нмоль/л у VI групі ( $p < 0,05$ ). Рівень тиреоїдного гормону Т<sub>3</sub> у вагітних КГ в 36–38 тижнів гестації склав  $2,59 \pm 0,15$  нмоль/л, що у 1,4 разу вище ніж у V групі.

Виходячи з наведеного вище, орієнтуватися на рівень ТТГ і Т<sub>3</sub> як показники компенсації недоцільно, оскільки fT<sub>4</sub> нормалізується раніше, аніж ТТГ і Т<sub>3</sub> на тлі відповідної терапії ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, даний показник може використовуватися в клінічній практиці як основний критерій оцінки адекватних терапевтичних заходів у вагітних із ПЕ на тлі гіпотиреозу. Водночас отримані результати дають підставу стверджувати, що запропоновані лікувально-профілактичні заходи при ПЕ на тлі гіпотиреозу швидше нормалізують функцію ЩЗ, що підтверджують їх більшу ефективність відносно базисної терапії.

#### **5.4. Вплив терапевтичних заходів на ПОЛ і АОСЗ у вагітних жінок**

Відомо, що активація ПОЛ є ключовим моментом у дестабілізації клітинних мембран та пошкодження внутрішньо клітинних структур [8, 85, 111].

Нами проаналізовані в досліджених групах стан систем ПОЛ і АОСЗ перед розродженням в залежності від лікувально-терапевтичних заходів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Порівняльний аналіз стану ПОЛ і АОСЗ у обстежуваних вагітних у  
III триместрі (M±m)**

Показник	Групи вагітних жінок		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
<b>Кінцеві продукти ПОЛ</b>			
МДА, мкмоль/л	9,11±0,48**/*	11,91±0,38*	8,57±0,27
ДК, мкмоль/л	2,91±0,13**/*	4,32±0,36*	2,59±0,21
<b>Неферментативний ланцюг АОСЗ</b>			
Вітамін А, мкмоль/л	2,37±0,15	2,05±0,17*	2,42±0,01
Вітамін Е, мкмоль/л	7,97±0,47	6,83±0,37*	8,36±0,41
<b>Ферментативний ланцюг АОСЗ</b>			
Каталаза, мг H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл	22,18±1,22*	19,16±1,25*	22,56±1,19
СОД, Од/мг білка	0,0493±0,0021*	0,0753±0,0071*/**	0,0587±0,002 7

Примітка: \*  $p < 0,05$  – різниця вірогідна в порівнянні з КГ

\*\*  $p < 0,05$  – різниця вірогідна між V і IV групами

Після проведених лікувально-профілактичних заходів у термінах 36–38 тижнів гестації були проаналізовані дані показники в обстежуваних групах вагітних. Порівняльний аналіз рівня кінцевих продуктів ПОЛ свідчить про сутте-

ве зниження рівнів МДА і ДК в V групі порівняно з VI групою вагітних жінок. Так, у V групі рівень МДА був вірогідно нижчим ніж у VI групі і становив  $(9,11 \pm 0,48)$  мкмоль/л проти  $(11,91 \pm 0,38)$  мкмоль/л в V групі ( $p < 0,05$ ). Проте даний показник залишався в VI групі вищим за дані КГ –  $(8,57 \pm 0,27)$  мкмоль/л, ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з характером лікувально-профілактичних заходів. Вірогідної різниці між рівнем МДА в V і контрольній групі не відзначено. Рівень ДК залишався вірогідно вищим у VI групі  $(4,32 \pm 0,36)$  мкмоль/л порівняно з V групою  $(2,91 \pm 0,13)$  мкмоль/л, а також і з контрольною групою  $(2,59 \pm 0,21)$  мкмоль/л, ( $p < 0,05$ ).

Вивчення вмісту вітаміну А, що забезпечує не ферментативний ланцюг АОСЗ, свідчить, що даний показник у V групі досяг рівня КГ  $2,37 \pm 0,15$  мкмоль/л і  $2,42 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ). Відзначається несуттєве підвищення в сироватці крові вагітних V групи вітаміну Е  $(7,97 \pm 0,47)$  мкмоль/л відносно IV групи  $(8,36 \pm 0,41)$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ .

Аналізуючи зміни у ферментативному ланцюгу АОСЗ, необхідно підкреслити, що найбільш виражені зміни спостерігаються в активації ланцюга СОД у вагітних V групи під впливом розробленої нами корегуючої терапії, ніж у разі традиційної  $(0,0493 \pm 0,0021)$  Од/мг білка і  $(0,0753 \pm 0,0071)$  Од/мг білка;  $p < 0,05$ , що підтверджує ефективність терапії.

Слід відзначити, що традиційна терапія суттєво не вплинула на показник каталази, тобто даний показник у VI групі склав  $19,16 \pm 1,25$  мг  $H_2O_2$ /мл проти  $22,56 \pm 1,19$  мг  $H_2O_2$ /мл у групі контролю ( $p < 0,05$ ). При оцінці активності каталази в V групі відзначено її підвищення до рівня КГ ( $p > 0,05$ ).

Вище наведене свідчить, що запропоновані комплексні лікувально-профілактичні заходи є ефективнішими, оскільки зменшують рівень у сироватці крові кінцевих продуктів ПОЛ і підсилюють як неферментативний, так і ферментативний ланцюги АОСЗ.

### 5.5. Порівняльний аналіз гемостазу, біохімічних змін і водно-електролітного обміну в досліджуваних групах вагітних

З широкого спектру досліджуваних показників ми зупинилися на основних показниках, які характеризують гемостаз, біохімічні зміни і водно-електролітний обмін.

На наш погляд, розроблені нами лікувально-профілактичні заходи позитивно вплинули на показники гемостазу у вагітних жінок з ПЕ і гіпотиреозом (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

#### Порівняльний аналіз показників гомеостазу обстежуваних вагітних (M±m)

Показники гомеостазу	Термін гестації	Групи вагітних жінок		
		V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
Фібриноген, (г/л)	28 – 33	3,82±0,21	4,34±0,14*	3,03±0,26
	36 – 38	3,44±0,50	4,39±0,18*	3,15±0,14
Протромбіновий час (сек.)	28 – 33	13,67±0,36	10,25±1,12*	14,12±0,83
	36 – 38	13,75±0,46	10,02±0,75*	13,87±0,72
Агрегація тромбоцитів з АДФ (%)	28 – 33	72,91±2,23	68,41±1,51*	75,32±2,03
	36 – 38	73,11±2,48	67,14±1,28	74,21±1,81

Примітка: \* p < 0,05 – вірогідність відносно КГ

Як видно з даних таблиці 5.5, загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи не дозволяють суттєво знизити агрегацію тромбоцитів з АДФ



(68,41±1,51%, p<0,05) та протромбінового часу (до 10,25±1,12 сек., p<0,05) при одночасному збільшенні вмісту фібриногену (до 4,34±0,14 г/л, p<0,05). Аналогічна закономірність зберігається і в 36–38 тижнів гестації (p<0,05). Одержані дані підтверджують думку окремих авторів [1, 52, 101, 200] про розвиток хронічної форми ДВЗ-синдрому при ПЕ з переважанням гіперкоагуляції.

Застосування розроблених нами лікувально-профілактичних заходів у жінок V клінічної групи у 28–33 тижні гестації дозволило запобігти суттєвим змінам системи гемостазу (p<0,05) аж до розродження (p<0,05).

Проведений порівняльний аналіз ряду біохімічних параметрів у вагітних жінок досліджуваних груп наведений у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

**Порівняльний аналіз біохімічних показників обстежуваних вагітних  
(M±m)**

Показники	Термін гестації	Групи вагітних жінок		
		V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
Загальний білок, г/л	28 – 33	60,83±2,56	55,30±1,98*	65,86±2,55
	36 – 38	62,45±2,18	52,82±2,86*	67,73±2,36
Альбумін, г/л	28 – 33	50,86±1,37	48,36±1,76*	51,13±2,56
	36 – 38	49,61±2,01	45,18±2,11*	50,16±2,35
Загальний білі- рубін, ммоль/л	28 – 33	12,07±2,56	16,51±1,87*	11,91±1,12
	36 – 38	12,83±2,31	15,76±2,14*	12,0±1,36
Холестерин, ммоль/л	28 – 33	4,68±0,32	5,81±0,20*	4,59±0,21
	36 – 38	4,62±0,28	5,79±0,12*	4,56±0,34
Цукор крові, ммоль/л	28 – 33	4,61±0,51	4,81±0,32	4,42±0,65
	36 – 38	4,52±0,36	4,76±0,56	4,32±0,51
Лужна фосфата- за, мкат/л	28 – 33	2,21±0,15	1,24±0,15*	2,23±0,18
	36 – 38	2,32±0,19	1,23±0,19*	2,35±0,12

Примітка: \* p < 0,05 – вірогідність відносно КГ

Як видно з даних таблиці 5.6, у вагітних із ПЕ і гіпотиреозом після проведеного комплексного диференційованого лікування в порівнянні з використанням традиційної терапії загальна кількість білка та альбуміну збільшилася на 22,3% і 10,0% відносно. У вагітних після традиційної терапії вміст загального білка в кінці вагітності становив  $52,82 \pm 2,86$  г/л проти  $67,73 \pm 2,36$  г/л ( $p < 0,05$ ). Альбумін ( $45,18 \pm 2,11$  г/л і  $50,16 \pm 2,35$  г/л,  $p < 0,05$ ) відповідно.

Отже, під впливом доповненої комплексної диференційованої терапії суттєво покращилась білковосинтетична функція, що проявляється збільшенням вмісту загального білка і альбуміну.

У третьому триместрі вагітності (при 36–38 тижневому терміні) рівень загального білірубіну при традиційній терапії був – у 1,3 раза вищим, ніж у групі контролю і становив  $15,76 \pm 2,14$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Тоді як у групі вагітних, що отримували розроблену нами доповнену диференційовану терапію, показник білірубіну був на рівні КГ ( $12,83 \pm 2,31$ ) ммоль/л проти  $12,0 \pm 1,36$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), що свідчить про стабілізацію пігментного обміну в печінці під впливом запропонованого комплексного лікування.

Більш суттєво змінювалася кількість ліпопротеїнів, особливо холестерину, у вагітних які отримували запропоновану нами терапію. Так, у вагітних V групи кількість холестерину знаходилась на рівні контрольної групи ( $4,62 \pm 0,28$  ммоль/л і  $4,56 \pm 0,34$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Цукор у крові в досліджуваних групах суттєво не змінювався ( $p > 0,05$ ).

Результати наших досліджень вказують на зміну активності ферменту лужної фосфатази на тлі розробленої нами терапії, який є близький до рівня контрольної групи ( $2,32 \pm 0,19$  мкал/л проти  $2,35 \pm 0,12$  мкал/л,  $p > 0,05$ ).

У результаті досліджень виявилось, що активність даного ферменту в VI групі залишалась низькою під впливом традиційної терапії, що характеризує ознаки порушень у функціональній системі «мати-плацента-плід» при традиційному лікуванні.

Вивчення окремих показників водно-електролітного обміну (табл. 5.7) свідчить про відсутність вірогідних відмінностей між КГ і V групою у 28–33 і

36–38 тижнів гестації ( $p > 0,05$ ), що підтверджує ефективність запропонованої терапії.

Таблиця 5.7

**Показники основних електролітів у сироватці крові обстежуваних вагітних ( $M \pm m$ )**

Показники	Термін гестації	Групи вагітних		
		V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
Калій ( $K^+$ ), ммоль/л	28 – 33	4,15±0,24	3,05±0,12*	4,34±0,13
	36 – 38	4,20±0,22	3,11±0,14*	4,26±0,16
Натрій ( $Na^+$ ), ммоль/л	28 – 33	142,11±1,36	137,24±1,12*	144,06±1,23
	36 – 38	143,17±1,26	136,41±1,0*	142,13±1,42
Кальцій ( $Ca^{++}$ ), ммоль/л	28 – 33	2,16±0,13	1,84±0,14*	2,19±0,12
	36 – 38	2,15±0,10	1,98±0,09*	2,13±0,14
Хлор ( $Cl^-$ ), ммоль/л	28 – 33	113,26±1,14	118,31±1,14*	113,15±1,43
	36 – 38	114,28±1,11	120,08±1,13*	110,21±1,31

Примітка: \*  $p < 0,05$  – вірогідність відносно КГ

При застосуванні загальноприйнятих лікувальних заходів у вагітних жінок у 28–33 тижні гестації відзначено вірогідне зниження вмісту  $K^+$  (до 3,05±0,12 ммоль/л,  $p < 0,05$ ) і  $Na^+$  до 137,24±1,12 ммоль/л,  $p < 0,05$  при одночасному зростанню рівня  $Cl^-$  (до 118,31±1,14 ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Напередодні розродження нами спостерігалось суттєве зниження вмісту в сироватці крові  $Ca^{++}$  (до 1,98±0,09 ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Встановлені відмінності водно-електролітного обміну у жінок при загальноприйнятій терапії не можна вважати некомпенсованими на тлі гіпотиреозу.

Тоді як у вагітних жінок V групи на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів відсутня вірогідна відмінність із КГ ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, ми дійшли висновку, що запропонована комплексна терапія є більш ефективною, оскільки нормалізує функцію ЩЗ, білково-синтетичну функцію печінки, покращує гемостаз та позитивно впливає на перебіг гестаційного процесу.

## РОЗДІЛ 6

### ВПЛИВ КОРЕГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ, АКУШЕРСЬКІ І ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ

Для вирішення поставлених завдань були проаналізовані в 38–39 тижнів гестації ехографічні та гормональні показники ФПК, біофізична активність плода, наслідки розродження у обстежуваних групах жінок, які отримували розроблений нами терапевтичний комплекс (V група) та у яких використовувалась загальноприйнята терапія (VI група). КГ склали вагітні з фізіологічним перебігом вагітності.

#### 6.1. Порівняльна оцінка функціонального стану ФПК у обстежуваних групах

Важливим методом оцінки ФПК є доплерометричні дослідження гемодинаміки, яка відіграє важливу роль у життєзабезпеченні плода [59].

Результати оцінки терапевтичних заходів досліджуваних груп у порівняльному аспекті наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

#### Порівняльна оцінка судинної резистентності в МА у обстежених вагітних (M±m)

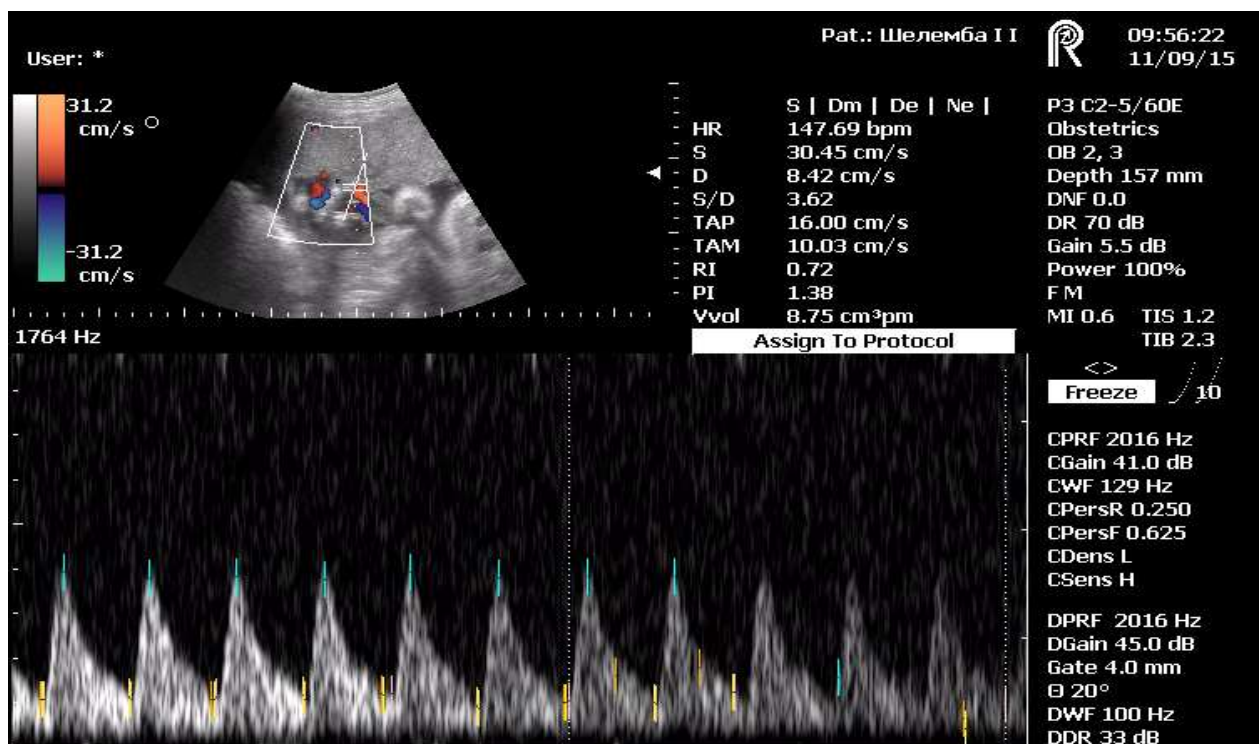
Показники судинної резистентності	Групи вагітних жінок		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
С/Д	2,12±0,08	2,45±0,15*	1,98±0,06
ІР	0,71±0,03	0,78±0,03*	0,69±0,04
ПІ	1,34±0,02	1,51±0,02*	1,39±0,02

Примітка: \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці показника порівняно з КГ

Як видно з даних таблиці 6.1, у пацієток при традиційній терапії в терміні 36–38 тижнів гестації спостерігається вірогідна різниця судинного опору в МА відносно контрольних показників: С/Д ( $2,45 \pm 0,15$  і  $1,98 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ), ІР – ( $0,78 \pm 0,03$  і  $0,69 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ), ПІ – ( $1,51 \pm 0,02$  і  $1,39 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про недостатність інвазії цитотрофобласта в ендометріальну частину спіральних артерій [185].

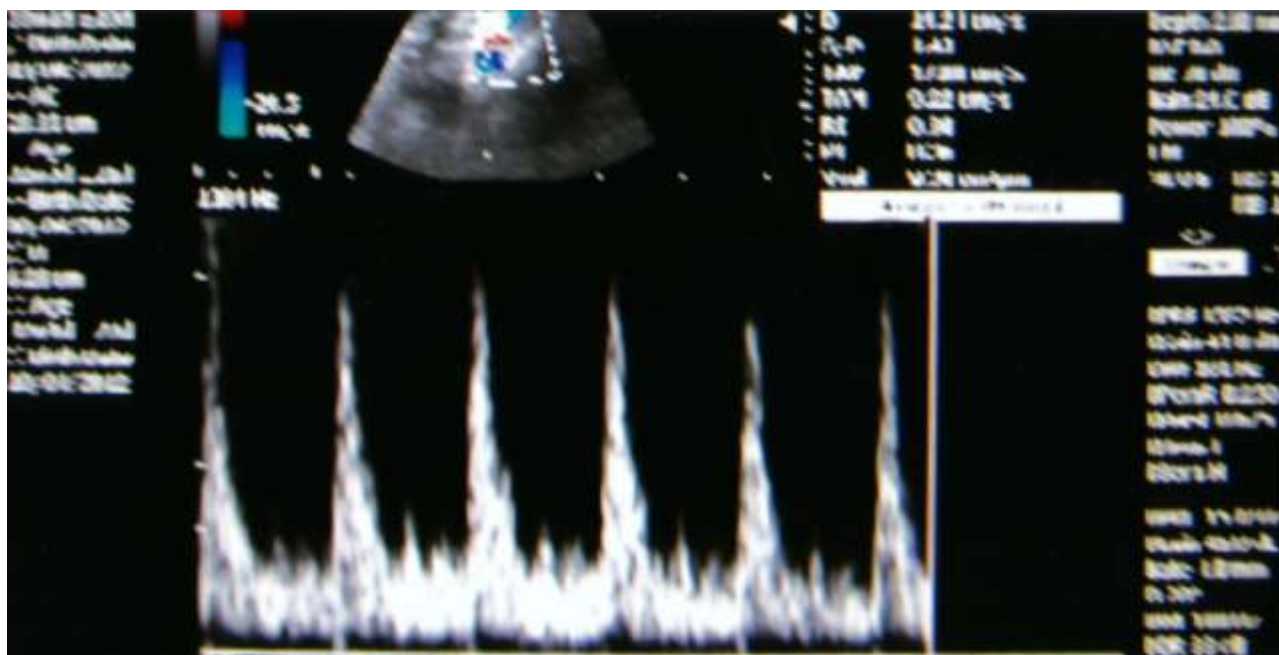
У вагітних на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів (V група) показники судинної резистентності відповідно становили: С/Д –  $2,12 \pm 0,08$ , ІР –  $0,71 \pm 0,03$ , ПІ –  $1,34 \pm 0,02$  і суттєво не відрізнялися від показників КГ, але все-таки залишалися вищими за аналогічні показники при фізіологічній вагітності (С/Д –  $1,98 \pm 0,06$ , ІР –  $0,69 \pm 0,04$ , ПІ –  $1,39 \pm 0,02$ ,  $p > 0,05$ ), що є підтвердженням позитивного впливу розроблених нами терапевтичних заходів на гестаційну трансформацію і формування низькорезистентного кровоплину в басейні маткових судин.

Криві швидкостей кровоплину (КШК) характеризувались безперервним поступаючим рухом крові протягом всього серцевого циклу з наростанням швидкості кровоплину у фазу систоли та поступовим зниженням її у фазу діастолі (рис. 6.1).



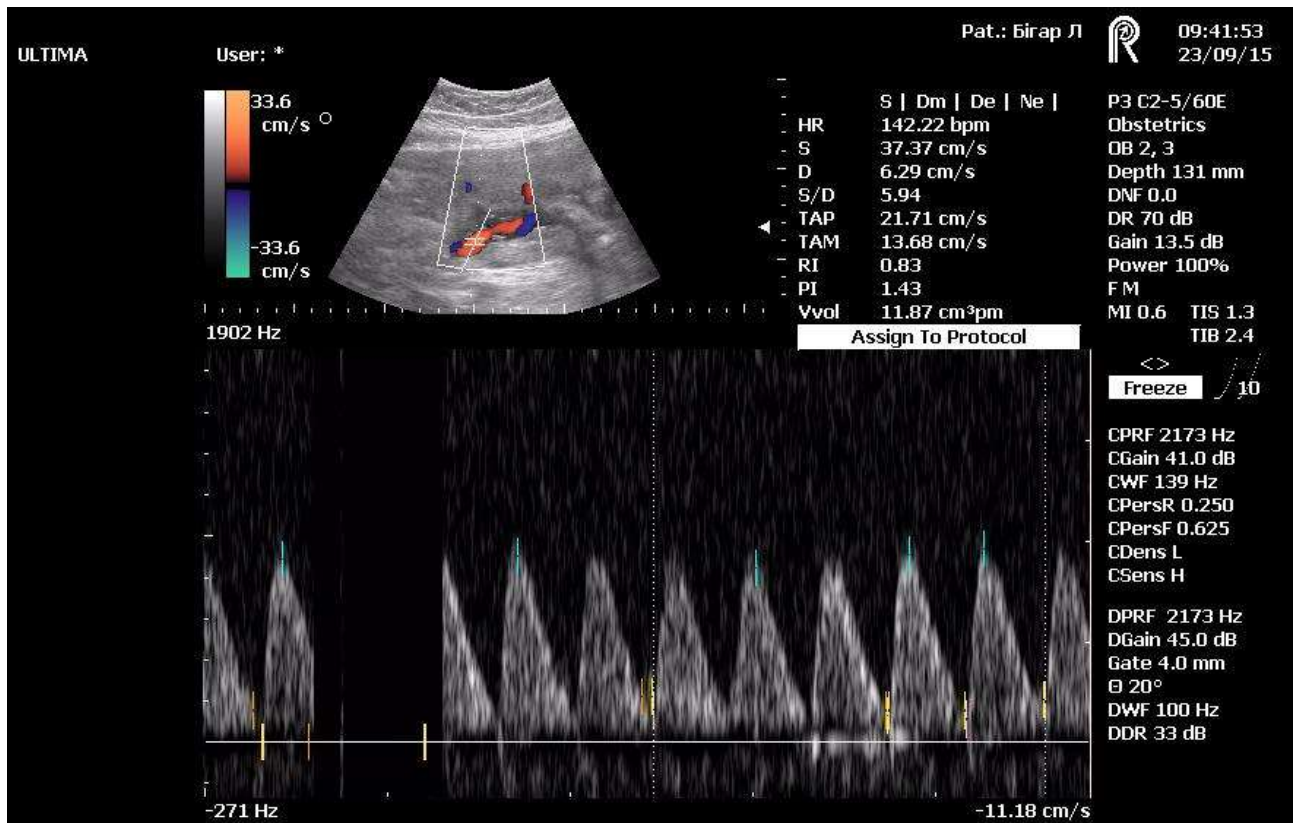
**Рис. 6.1.** Вагітність 38–39 тижнів гестації. КШК у басейні МА на тлі запропонованої терапії. Історія пологів № 1129/517 2015 рік.

Серед обстежуваних вагітних V групи у 8 (20,0%) відзначався низько резистентний кровоплин у плодовій частині плаценти, у VI групі – у 26 (65,0%) відповідно. При проведенні доплерографії нами виявлені патологічні КШК в АП, які характеризуються зниженням кінцевої діастолічної швидкості кровоплину (рис. 6.2), що свідчить про порушення плодово-плацентарного кровоплину [59, 73].



**Рис. 6.2.** Вагітність 38–39 тижнів гестації. КШК в АП у вагітних на тлі загальноприйнятої терапії. Історія пологів №3210/1441 2014 рік.

При дослідженні показників гемодинаміки в АП на тлі загальноприйнятої терапії встановлено, що показники судинного опору є вірогідно вищі за КГ. Так, С/Д становило ( $2,51 \pm 0,15$ ,  $p < 0,05$ ), ІР – ( $0,71 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), ПІ – ( $1,15 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ). При ЗРП I – II ст. спостерігалось поглиблення порушень гемодинаміки. Слід відзначити, що в 1 (2,5%) випадку при ЗРП II ступеня спостерігався критичний стан кровоплину з наявністю в окремих кардіоциклах нульових значень діастолічної компоненти. Нульовий кровотік свідчить про те, що потік крові в другій фазі серцевого циклу має дуже низьку швидкість (рис. 6.3).



**Рис. 6.3.** Нульове значення діастолічного компоненту кровоплину в АП у плода при ЗРП II ступеню. Історія пологів №4478/1946/424 2015 рік.

У всіх випадках показники кровоплину в АП на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів були значно кращими ніж у VI групі і суттєво не відрізнялися від аналогічних показників КГ (табл. 6.2).

Нульовий кровоплин в АП, який спостерігався у 1 (2,5%) випадку в VI групі свідчить про декомпенсовану форму ПД і розвиток дистреса у плода.

Таблиця 6.2

**Порівняльна оцінка судинної резистентності в АП досліджуваних груп (M±m)**

Показники судинної резистентності	Групи вагітних жінок		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
С/Д	2,19±1,81	2,51±0,16*	2,21±0,12
ІР	0,69±0,02	0,71±0,02*	0,63±0,02
ІІІ	1,04±0,08	1,15±0,04*	0,98±0,03

Примітка: \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці показника порівняно з КГ



В даних умовах виникає перерозподіл кровоплину, направлений на захист ЦНС плода [60, 67]. Виходячи з цього нами проведений порівняльний аналіз показників судинного опору у середній мозковій артерії (СМА) плода в обстежуваних групах (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Порівняльний аналіз показників судинного опору у СМА плода в обстежуваних вагітних (M±m)**

Показники судинної резистентності	Групи вагітних жінок		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
С/Д	2,15±1,41	2,49±0,14*	2,20±0,13
ІР	0,66±0,12	0,79±0,05*	0,64±0,04
ІІІ	1,24±0,04	1,35±0,07*	1,18±0,12

Примітка: \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці показника порівняно з КГ

Як видно з даних таблиці 6.3 у випадках традиційної терапії (VI група) відзначені суттєві гемодинамічні порушення в СМА, які характеризувались підвищенням судинної резистентності: С/Д – 2,49±0,14, ІР – 0,79±0,05 і ІІІ – 1,35±0,07 ( $p < 0,05$ ).

В V групі на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів ПД не виявлена. Ключовим моментом у веденні вагітних при розвитку ПД є чітка антенатальна оцінка стану плода та своєчасне розродження.

Важлива роль у даному процесі належить КТГ, оцінці біофізичної активності плода (ГРП і ДРП) та визначенні величини показника STV – досить чутливого індикатора з розвитку метаболічного ацидозу у плода [95]. Показники КТГ, біофізичної активності та величини показника STV в обстежуваних групах подані в таблиці 6.4.

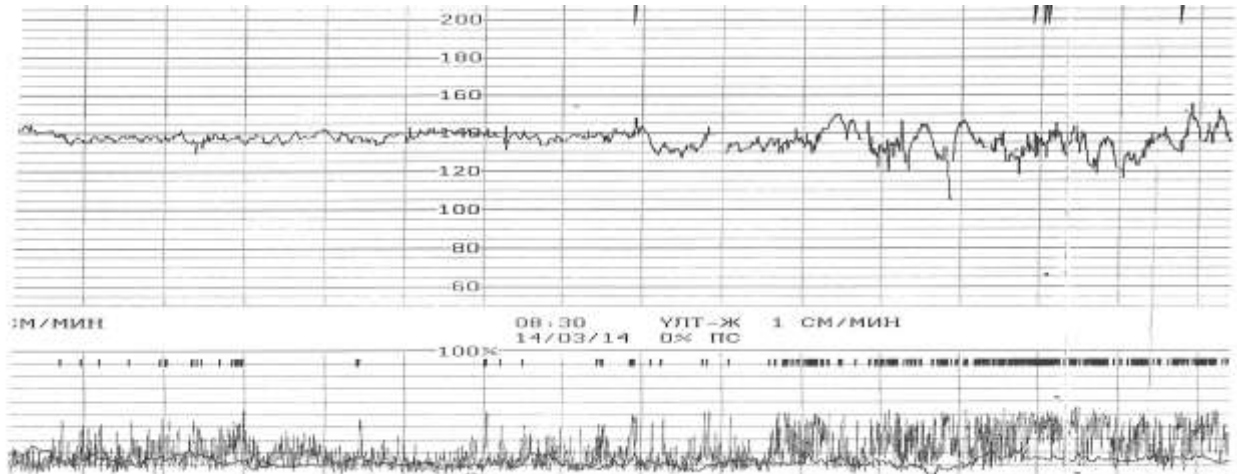
**Основні показники КТГ, біофізичної активності плода та STV  
(M±m)**

Показники	Групи вагітних жінок		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
БЧСС, уд.хв.	146,2±7,1	171,3±5,1	143±4,8
Амплітуда миттєвих осциляцій, уд.хв.	11,8±0,3	4,7±0,5*	12,3±0,7
Частота миттєвих осциляцій, уд.хв.	8,1±0,9	4,3±0,8*	8,0±0,5
Амплітуда спорадичних акцелерацій, уд.хв.	21,3±1,7	19,2±2,6*	22,3±1,8
Тривалість акцелерацій, сек.	20,1±1,6	16,7±2,4*	21,3±1,7
Кількість спорадичних акцелерацій за 20 хв.	5,9±0,7	2,4±0,7*	6,2±0,5
ГРП за 30-хвилинне спостереження	7,9±1,6	1,8±0,5*	8,0±1,2
Середня тривалість ГРП, сек.	9,7±0,6	8,2±0,3*	10,8±0,8
ДРП за 30 хв.	2,3±0,2	1,6±0,2*	2,8±0,7
STV, мс	>4	Від 3,5 до 4	>4

Примітка: \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці показника порівняно з КГ

Використання традиційної терапії не сприяло усуненню компенсованого дистресу плода. Характерними ознаками КТГ плода були наявність незначної кількості (2,4±0,7 за 20 хв.) низько амплітудних (19,2±2,6 уд./хв.) акцелерацій (рис. 6.1.5). Кількість ГРП (за 30 хвилин) становила 1,8±0,5. Після генералізованих рухів плід тривалий час залишався в стані флексії, його кінцівки знаходились в розгинальному положенні. Спостерігались нетривалі епізоди ДРП (за 30 хв.) 1,6±0,2 типу вдих-видих, мали місце й окремі подвійні, потрійні дихаль-

ні рухи, які відрізнялися короткочасними поверненнями фази вдиху на фазі видиху. Показник STV знаходився в межах від 3,5 до 4, що свідчило про зниження резервних можливостей у плода та недостатню ефективність загальноприйнятої терапії [120, 122, 190].



**Рис. 6.4** Вагітність 38–39 тижнів гестації. Компенсований дистрес плода.

Низькоамплітудні акцелерації. Історія пологів №1123/456 2014 р.

За нашими даними, розроблені і запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи сприяли підвищенню адаптаційних можливостей плода до антенатального існування, про що свідчать показники КТГ, ГРП, ДРП і STV. Так, БЧСС склала ( $146,2 \pm 7,1$  уд./хв.), амплітуда миттєвих осциляцій ( $11,8 \pm 0,3$  уд./хв.), частота миттєвих осциляцій ( $8,1 \pm 0,9$  уд./хв.), амплітуда спорадичних акцелерацій ( $21,3 \pm 1,7$  уд./хв.), тривалість акцелерацій ( $20,1 \pm 1,6$ ), кількість спорадичних акцелерацій (за 20 хв.)  $5,9 \pm 0,7$ , що суттєво не відрізнялися за групу контролю ( $p > 0,05$ ). Спостерігалось підвищення фетальної біофізичної активності (ГРП –  $7,9 \pm 1,6$ , ДРП –  $2,3 \pm 0,2$  епізодів за 30-хвилинне спостереження, що наближало їх до показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Підтвердженням ефективності терапії є підвищення показника  $STV > 4$  мс., що свідчить про відсутність метаболічного ацидозу у плода.

Отже, наведені вище дані підтверджують суттєве покращення біофізичних показників у плода на тлі розробленої і впровадженої нами терапії.

## 6.2. Ехографічна, ендокринологічна і морфологічна оцінка фетоплацентарної системи

Результати проведених ехографічних досліджень ФПК виявили істотні розбіжності у показниках досліджуваних груп (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

### Порівняльна оцінка ехографічних показників ФПК досліджуваних груп (абс. ч., %)

Ехографічні показники	Групи вагітних жінок	
	V група (n=50)	VI група (n=50)
Гіперехогенні включення	8 (20,0)	13 (32,5)
Гіпоплазія плаценти	2 (5,0)	6 (15,0)
Гіперплазія плаценти	5 (12,5)	11 (27,5)
Передчасне старіння плаценти	4 (10,0)	12 (30,0)
Маловоддя	1 (2,5)	7 (17,5)
Багатоводдя	-	2 (5,0)
СЗРП	-	1 (2,5)

Як видно з даних таблиці 6.5, в залежності від виду корегуючої терапії відзначено явні розходження у ехографічних показниках. Так, гіперехогенні включення в 1,6 разу частіше траплялися у групі вагітних на тлі базисної терапії. При базисній терапії також відзначена у 6 (15,0%) гіпоплазія плаценти, гіперплазія – у 11 (27,5%) відповідно. У пацієток на тлі розробленої нами лікувально-профілактичних заходів даний показник склав 5,0% і 12,5%, що у 3 і 2,2 раза менший за групу порівняння.

У даних випадках напередодні розродження відмічено зниження частоти плацентарних змін, зокрема: передчасного старіння плаценти (V група 10,0% і VI група 30,0%), маловоддя у 7 разів.

У всіх випадках ехографічне дослідження у кінці III триместру не виявило багатоводдя і ЗРП на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів, що вказує на підвищення їх ефективності порівняно з базисною терапією.

Водночас на тлі розроблених лікувально-профілактичних заходів відзначається покращення функціонального стану ФПК у порівнянні з традиційною терапією (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

**Гормональний статус у обстежуваних вагітних в терміні 36–38 тижнів гестації (M±m)**

Показники	Групи вагітних жінок		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
Пг, нмоль/л	586,1±8,38*	598,3±12,4	601,3±7,9
Ез, нг/мл	15,6±2,4	13,6±2,4*	16,9±2,5
ХГЛ, нмоль/л	328,4±11,7*	324,9±12,1*	363,5±13,8
ПЛ, нмоль/л	257,2±13,1	221,3±11,2*	360,5±15,1
Кортизол, нмоль/л	797,3±21,5	819,2±18,3*	786,4±22,3

Примітка: \*  $p < 0,05$  – порівняно з контрольною групою

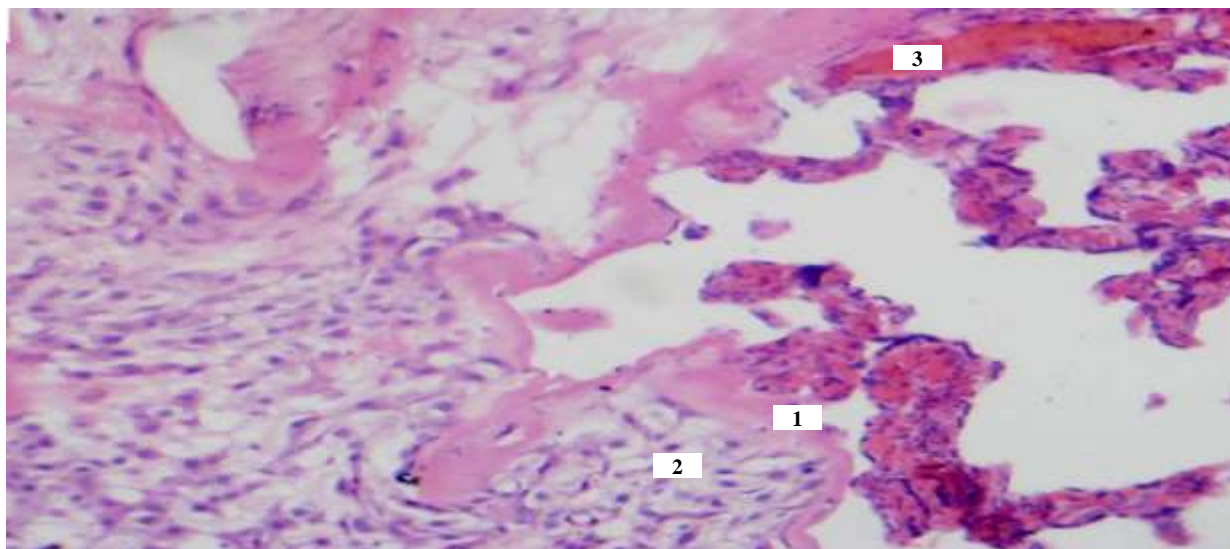
Як видно з даних таблиці 6.6, у вагітних V групи відзначалося вірогідне зниження Пг відносно КГ (586,1±8,38 нмоль/л проти 601,3±7,9 нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Середній рівень Ез в сироватці крові у групі вагітних на тлі традиційної терапії був у 1,2 раза нижчий за КГ ( $p < 0,05$ ). Рівень Ез в V групі суттєво не відрізнявся від КГ і становив 15,6±2,4 нг/мл ( $p > 0,05$ ). ХГЛ у V групі становив 328,4±11,7 нмоль/л, у VI групі – 324,9±12,1 нмоль/л, КГ (відповідно 363,5±13,8 нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Відзначалося вірогідне зниження майже в 1,6 раза рівня ПЛ у VI групі відповідно до КГ, при відсутності суттєвої різниці між V групою ( $p > 0,05$ ). Рівень кортизолу у вагітних залишався в 1,1 разу вищий за КГ, що свідчить про збереження гіперкортицизму вагітних VI групи на тлі традиційної терапії.

Отже, під впливом розробленої комплексної терапії у порівнянні із традиційною стало можливим суттєво покращити адаптаційні можливості ФПК та

зняти передпологове напруження адаптаційних механізмів у плода, про що свідчать показники біофізичної активності.

Дослідження посліду на макро- і мікроскопічному рівнях свідчать, що зроблені і впроваджені нами лікувально-профілактичні заходи суттєво вплинули на морфоструктуру плаценти. Так, середня маса плацент породіль склала ( $422,6 \pm 16,1$  г проти  $398,3 \pm 15,1$  у VI групі,  $p < 0,05$ ). Плацента, як правило, мала овальну форму, вкрита гладким амніоном, блискуча, білувато-сірого кольору. На матковій поверхні чітко візуалізується котилоїдний тип будови із рівномірним розгалуженням ворсинок. Усі котилоїди цілі, різні за розмірами з незначно випуклою поверхнею. Нагромадження фібриноїдних мас виявлялося переважно на фетальній частині плаценти. Тканина котилоїдів на розрізі губчастої структури, в товщі якої візуалізуються білі інфаркти і петрифікати.

Мікроскопічно в плаценті чітко виявляються три структурні компоненти: базальна мембрана, ворсинчастий хоріон і хоральна пластинка. Базальна оболонка представлена осередками фібриноїдної субстанції та дистрофічно зміненими децидуальними тканинами з тонкою суцільною смужкою фібриноїду на межі з ворсинчастим хоріоном (рис. 6.5).

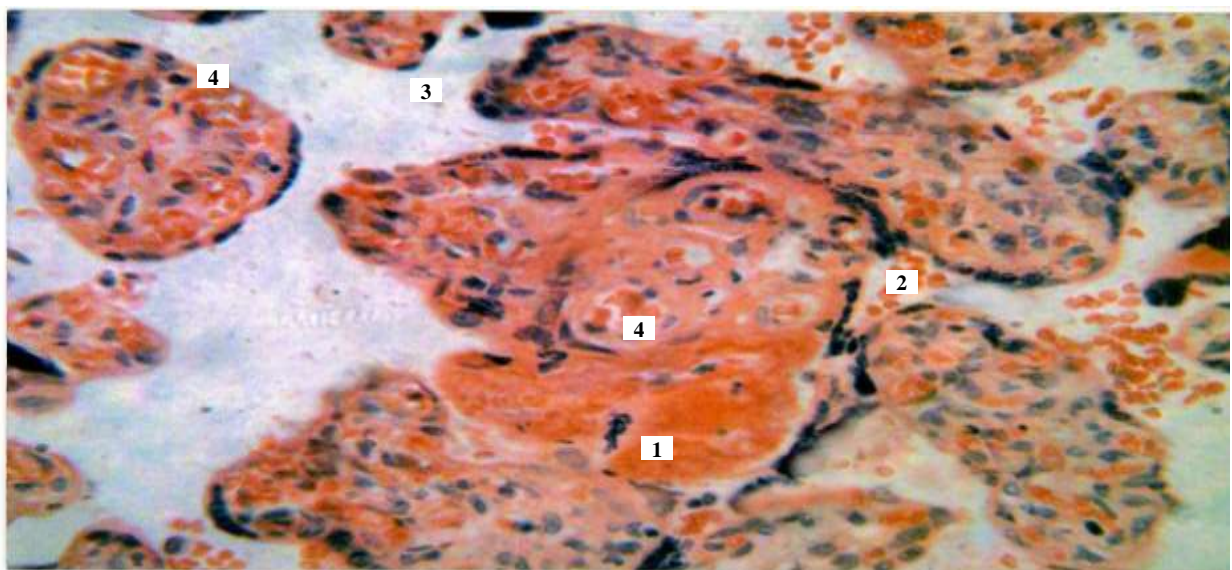


**Рис. 6.5** Децидуальні клітини в базальній пластинці плаценти на тлі розробленої і впровадженої терапії.

1 – базальна пластинка, 2 – децидуальні клітини, 3 – смужка фібриноїду. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: об.х20; ок.х10. Історія пологів № 4929/213 2014 р.

У плацентах ворсинчастий хоріон складався з ворсинок різного розміру – крупних (стовбурових), середніх і якірних (термінальних).

Синцитіальні вузлики крупних і середніх ворсин малочисельні, судини помірно кровонаповнені з достатнім просвітом, синцитіальний покрив чітко виражений, міжворсинковий простір добре візуалізується із наявністю вузької смужки фібриноїдного некрозу на межі з ворсинчастим простором. Капіляри ворсинок розташовані по їх периферії, синцитіоендотеліальна мембрана тонка (рис. 6.6).



**Рис. 6.6** Ворсинчастий хоріон у вагітних на тлі розробленої і впровадженої терапії

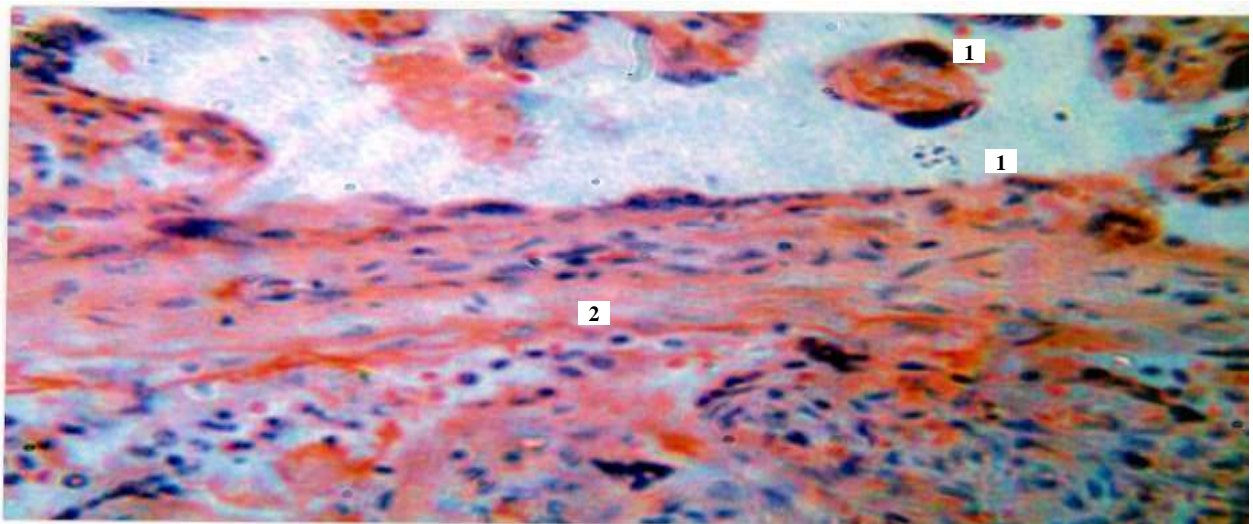
1 – осередковані фібриноїдні перетворення, 2 – синцитіальна мембрана, 3 – міжворсинковий простір, 4 – судини з помірним кровонаповненням. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: об.х10; ок.х20. Історія пологів №516/239 2014 р.

Наведений вище макроскопічний вигляд плаценти відповідав морфофункціональному стану плаценти при фізіологічній вагітності.

У вагітних жінок на тлі базисної терапії плацента мала вигляд овалу або круга із наявністю набряку на її материнській частині, внаслідок чого межі між котиледонами були згладжені. Усі котиледони при огляді були цілими з випуклою поверхнею і різних розмірів. На розтині тканина котиледонів мала вигляд

губчастої структури з наявністю інфарктів і петрифікатів. Практично у 90,0% спостерігався кальциноз материнської поверхні плаценти у вигляді білуватих включень.

Проведені дослідження показали, що на тлі традиційної терапії лише у 25,0% морфологічні зміни в плаценті мають компенсаторно-приспосувальну реакцію у формі плацентарної дисфункції. В даних випадках спостерігались ознаки передчасного дозрівання плаценти, що гістологічно проявлялося зменшенням товщини стовбурових ворсин із тісним розміщенням великої кількості термінальних ворсин (рис. 6.7).



**Рис. 6.7** Передчасне дозрівання ворсинчастого хоріону на тлі базисної терапії

1 – незрілі ворсини хоріону, 2 – стовбура ворсина. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: об.х10; ок.х10. Історія пологів №3269/900 2014 р.

Вищевказані гістологічні зміни на тлі базисної терапії не забезпечували компенсаторно-приспосувальні реакції, що призводило до виснаження компенсаторних механізмів із порушенням метаболізму і розвитку ПД, яка клінічно проявлялась дистресом і ЗРП.

Отже, наведені вище ознаки свідчать, що розроблені і впроваджені нами лікувально-профілактичні заходи є більш ефективні ніж базова терапія.



### 6.3. Акушерські і перинатальні наслідки розродження

Аналіз перебігу вагітності і закінчення гестаційного процесу свідчить, що розроблені і впроваджені нами лікувально-профілактичні заходи є більш ефективні за базову терапію (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

#### Порівняльний аналіз ефективності лікувально-профілактичних заходів (абс. ч., %)

Ефективність терапії	Групи вагітних жінок	
	V група (n=50)	VI група (n=50)
Абсолютна ефективність	43 (86,0)	39 (78,0)
Недостатня ефективність	6 (12,0)	9 (18,0)
Відсутність ефекту	1 (2,0)	2 (4,0)

При порівняльному аналізі (табл. 6.8) встановлено суттєве зниження передчасного розриву оболонок (з 42,0% до 28,0%), аномалій пологової діяльності (з 20,0% до 12,0%), фетального дистресу (з 32,0% до 18,0%).

Таблиця 6.8

#### Частота ускладнень у пологах (абс. ч., %)

Ускладнення	Групи вагітних жінок	
	V група (n=50)	VI група (n=50)
Передчасний розрив оболонок	14 (28,0)	21 (42,0)
Аномалії пологової діяльності	6 (12,0)	10 (20,0)
Фетальний дистрес	9 (18,0)	16 (32,0)
Маткові кровотечі	4 (8,0)	8 (16,0)

Суттєвим є і зниження частоти акушерських кровотеч (із 16,0% до 8,0%).

Аналізуючи перинатальні наслідки розродження (табл. 6.9), слід зазначити зниження частоти затримки розвитку плода та асфіксії новонароджених.

Оцінки стану новонароджених і показники перинатальної патології подані в таблиці 6.9.

Таблиця 6.9

**Оцінка стану новонароджених обстежуваних груп (абс. ч., %)**

Показник	Групи новонароджених		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
Оцінка за Апгар			
0 – 3 бала	-	2 (5,0)	-
4 – 5 бала	-	3 (7,5)	-
6 – 7 бала	6 (15,0)	7 (17,5)	3 (10,0)
8 – 10 бала	34 (85,0)	28 (70,0*)	27 (90,0)
Перинатальна патологія			
Мертвонароджуваність	-	2 (5,0)	-
Неонатальна смертність	-	1 (2,5)	-

Примітка: \*  $p < 0,05$  – різниця вірогідна між V і VI групою.

Як видно з даних таблиці 6.9, оцінку за Апгар 8–9 балів на першій хвилині в VI групі мали 28 (70,0%), а в контрольній групі даний показник становив 27 (90,0%), ( $p < 0,05$ ), у V групі – 34 (85,0%), що вірогідно не відрізнялось від групи контролю. З оцінкою 6–7 балів у VI групі народилось 7 (17,5%), у V групі 6 (15,0%), в контрольній групі – 3 (10,0%) новонароджених. З оцінкою за шкалою Апгар 4–5 балів як в V групі, так і в КГ новонароджених не було, а в VI групі даний показник становив – 3 (7,5%). З оцінкою за Апгар 3 бали на першій хви-

лині в VI групі народився один новонароджений, а також у цій же групі мали місце два випадки мертвонародження.

У середньому на 1 хвилині оцінка за шкалою Апгар у групі контролю становила  $(8,74 \pm 0,17)$  бала, у V групі  $(8,41 \pm 0,12)$  бала, у VI групі  $(7,53 \pm 0,16)$  бала.

На 5 хвилині: КГ  $(8,63 \pm 0,12)$ ; V група  $(8,52 \pm 0,11)$ ; у VI група  $(7,89 \pm 0,15)$ , ( $p < 0,05$  у порівнянні між V, VI та КГ).

Захворюваність також була вищою у новонароджених від матерів VI групи, порівняно з V групою і КГ: в V групі – 3 (7,5%), в VI – 13 (32,5%), в КГ – 1 (3,3%) випадок.

ЗРП займала одне з провідних місць в структурі захворюваності новонароджених основної групи: у V групі – 1 (2,5%), в VI групі – 11 (27,5%) новонароджених, у КГ таких випадків не спостерігалось.

У малюків V групи відзначалось зниження гіпоксичної енцефалопатії у 1,3 разу, геморагічного синдрому в 1,2 разу, вегето-вісцеральну дисфункцію у 1,4 разу.

Рання неонатальна смертність у VI групі становила 2,5%. Неонатальна смертність у V групі й КГ не спостерігалася.

Аналізуючи перебіг пуерперального періоду відзначено суттєве зниження порушення контрактильної активності матки та пуерперальної інфекції (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

**Перебіг пуерперального періоду (абс.ч., %)**

Патологія	Групи жінок		
	V група (n=50)	VI група (n=50)	КГ (n=30)
Порушення скоротливої активності матки	4 (8,0)	6 (12,0)	1 (3,3)
Ранева інфекція	2 (4,0)	5 (10,0)	1 (3,3)
Ендометриит	-	1 (2,0)	-

Аналіз отриманих даних свідчить, що розроблені й запропоновані лікувально-профілактичні заходи сприяють зниженню частоти ускладнень у періоді вагітності і пологів та суттєво впливають на пренатальні ускладнення, а також знижують перинатальні втрати.

Таким чином, перебіг вагітності при прееклампсії на тлі йододефіциту відбувається в умовах порушення гемодинаміки в матково-плацентарно-плодовому комплексі, про що свідчить підвищення систоло-діастолічного співвідношення, пульсаційного та резистентного індексів в маткових, артеріях пуповини та СМА плода, що негативно позначається на стані плода.

Морфо-функціональний стан плацент у вагітних з ПЕ на тлі йододефіциту характеризується: наявністю набряку материнської частини, відсутністю чітких меж між котиледонами з наявністю інфарктів і петрифікатів, зменшення товщини стовбурових ворсин із тісним розміщенням великої кількості термінальних ворсин; у 90,0% спостерігався кальциноз материнської поверхні плаценти, у 25,0% морфологічні зміни мають компенсаторно-приспосувальну реакцію у формі ПД. Застосування комплексної терапії дозволило знизити частоту передчасного старіння плаценти (з 10,0% проти 30,0%), маловоддя (з 2,5% проти 17,5%), наявність гіперехогенних включень (з 20,0% проти 32,5%), гіпоплазії плаценти (з 5,0% проти 15,0%), гіперплазії плаценти (з 12,5% проти 27,5%), а частоти ПД (з 50,0% проти 70,0%), ( $p < 0,05$ ).

Застосування запропонованих лікувально-профілактичних заходів, сприяло зниженню йододефіциту, ліпідної пероксидації та посилення антиоксидантного захисту клітин, збереженню морфометричних та дифузних показників плацент на рівні компенсаторно-приспосувальних змін, що дозволяє знизити рівень загрози переривання вагітності – у 1,5 рази, передчасних пологів – у 1,7 рази, передчасний розрив навколоплідних оболонок – у 1,5 рази, аномалій пологової діяльності – у 1,6 рази, маткових кровотеч – у 2,0 рази, дистресу плода – у 1,9 рази, ЗРП – у 2,3 рази, гіпоксичної енцефалопатії – у 1,3 рази, вегетовісцеральної дисфункції – у 1,4 рази, геморагічного синдрому – у 1,2 рази. Ефективність лікування склала 86,0%.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми прееклампсії у вагітних на тлі йододефіцитних захворювань обумовлена високою частотою розвитку даної патології, відсутністю суттєвої тенденції до її зниження, а також високими показниками материнської та перинатальної захворюваності і смертності [79, 112, 179, 193].

Проблема прееклампсії у сучасному акушерстві, із врахуванням йододефіцитних станів, особливостей метаболічних процесів в організмі вагітної повністю не вивчена. В літературі наводяться дані щодо значних коливань вмісту тиреоїдних гормонів при прееклампсії [124, 141, 142, 166, 167, 178, 191, 192, 208].

Весь період ембріогенезу контролюється рівнем тиреоїдних гормонів, які впливають на ріст, розвиток структур мозку, дозрівання органів і систем [184].

Це потребує удосконалення діагностичних, лікувально-профілактичних заходів із метою зниження акушерської та перинатальної патології.

Метою нашого дослідження було зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень шляхом удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у вагітних із прееклампсією на тлі йододефіциту.

На *I етапі* була вивчена розповсюдженість ПЩЗ, ПЕ у вагітних регіону Закарпаття та проведення вибіркового ретроспективного аналізу гестаційного процесу в 300 вагітних, які були виділені в три репрезентативні клінічні групи. Із них у 100 (100%) верифікований діагноз ПЕ на тлі йододефіциту (дифузного зобу I-II ступенів).

Результати статистичної обробки даних поширення патології щитоподібної залози та прееклампсії на 1000 вагітних у гірських, передгірських та низинних районах Закарпатської області протягом 2008–2013 рр. показали, що рівень ПЩЗ був вищим у гірських регіонах у 1,2 разу в порівнянні з низинними, а рі-

вень ПЕ – у 2,2 разу. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між поширеністю ПЩЗ та ПЕ ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ).

Ретроспективно простежувалася висока частота мимовільних абортів (І група – 13,0%, ІІ група – 28,0%), вищий показник перинатальних втрат (І група – 4,0%, ІІ група – 5,0%), передчасні пологи (І група – 1,0%, ІІ група – 7,0%), відсоток кесаревого розтину склав (І група – 6,0%, ІІ група – 9,0%). При попередніх вагітностях діагноз преєклампсія діагностований у І групі – 3,0%, ІІ групі – 2,0%.

У структурі гінекологічної захворюваності обстежуваних груп найчастіше траплялися: фіброзно-кістозна мастопатія (1,0% і 3,0%), непліддя (1,0% і 4,0%), склерокістоз яєчників виявлений у ІІ групі в 5,0%, фіброміома матки у 5,0%, порушення оваріо-менструального циклу у 7,0%, гіпоплазія матки у 4,0%. Серед іншої патології вагоме місце займають патологічні зміни шийки матки (І група – 2,0%, ІІ група – 7,0%), а також перенесені запальні захворювання, які спостерігалися з різною частотою у обох групах.

При детальному вивченні анамнезу у жінок обстежуваних груп виявлено високу частоту екстрагенітальної патології: «поєднаний» гестоз розвивався на тлі ожиріння (І група – 23,0%, ІІ група – 27,0%), анемії (І група – 31,0%, ІІ група – 34,0%), НЦД по гіпертонічному типу (І група – 3,0%, ІІ група – 18,0%), ниркової патології (І група – 3,0%, ІІ група – 20,0%). Патологія шлунково-кишкового тракту спостерігалася частіше у вагітних ІІ групи на тлі ПЩЗ у 8,0% в порівнянні з І групою 1,0%.

У вивченні особливостей ускладнень гестаційного процесу привертає увагу висока частота загрози переривання вагітності в І та ІІ триместрах (І група – 16,0%, ІІ група – 43,0%), гестоз першої половини вагітності (І група – 7,0%, ІІ група – 8,0%), передчасне старіння плаценти (І група – 14,0%, ІІ група – 23,0%), плацентарна дисфункція (І група – 3,0%, ІІ група – 11,0%), порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу (І група – 20,0%, ІІ група – 31,0%), що у 1,4 разу вище, багатоводдя (І група – 4,0%, ІІ група – 6,0%), маловоддя (І

група – 21,0%, II група – 32,0%), що у 1,5 разу вищим. Синдром ЗРП спостерігався із однаковою частотою – у обох групах по 23,0%.

Термін розродження при ПЕ I ст. (I група  $37,8 \pm 2,5$ , II група  $37,9 \pm 2,09$ ), ПЕ II ст. (I група  $36,6 \pm 2,95$ , II група  $35,49 \pm 3,62$ ), ПЕ III ст. (I група  $36,6 \pm 3,2$ , II група  $34,3 \pm 3,21$ ). Найбільш частими ускладненнями під час пологів були: передчасний розрив навколоплідних оболонок (I група – 12,0%, II група – 22,0%), аномалії пологової діяльності (I група – 6,0%, II група – 9,0%), дистрес плода (I група – 24,0%, II група – 27,0%). В обох групах відсоток оперативного розродження суттєво не відрізнявся (52,0% і 51,0%).

Найчастішим ускладненням післяпологового періоду була анемія (I група – 44,0%, II група – 72,0%), субфібрилітет (I група – 13,0%, II група – 32,0%), лохіометра у 2,0%, прееклампсія, що виникла у післяпологовому періоді, складала 2,0%.

Найбільш частими ускладненнями для новонародженого були: асфіксія (I група – 11,0%, II група – 27,0%), перинатальні ураження ЦНС (I група – 19,0%, II група – 8,0%), ВШК (15,0% і 7,0%), фізіологічна жовтяниця (I група – 3,0%, II група – 15,0%). Дихальні розлади становили в I групі – 10,0%, II групі – 6,0%. Діти, народжені з малою масою, переважали в II групі (38,0% і 5,0%), що – у 7,6 разу більше. Вагітність завершилася передчасними пологами (I група – 9,0%, II група – 27,0%).

На II етапі проведено в порівняльному аспекті поглиблене комплексне обстеження з 22 по 39 тижднів вагітності. Обстежені вагітні були розподілені на 3 групи: III групу склали 50 вагітних, у кінці II та на початку III триместра, у яких діагностовано прееклампсію і ПЩЗ на тлі йододефіциту, які в свою чергу були розподілені за рівнем медіани йодурії на 2 підгрупи: IIIА (n=19); IIIБ (n=25). IV групу склали 50 вагітних, у кінці II та на початку III триместра, у яких діагностовано прееклампсію без ПЩЗ на тлі йододефіциту, які в свою чергу були розподілені за рівнем медіани йодурії на 2 підгрупи: IVА (n=18); IVБ

(n=24). КГ (n=30) – соматично здорові вагітні з фізіологічним перебігом гестації.

ПЕЛ у вагітних жінок була діагностована у 32 (64,0%) вагітних III групи і у 33 (66,0%) – IV клінічної групи. Середній і тяжкий ступінь ПЕ відповідно у III групі становив 26% і 10%; у IV групі – 27,0% і 7,0%.

У процесі дослідження було встановлено, що групи рандомізовані за віком, соціальним станом, соматичною, гінекологічною та інфекційною патологією, як в III, так і в IV групі.

Вперше вагітні у III групі склали 18,0%, у IV групі – 16,0% і в контрольній групі – 12,0%. Середній вік вагітних жінок склав  $27,0 \pm 1,47$ ;  $24,5 \pm 1,12$ ;  $26,8 \pm 1,32$  рр., що суттєво не відрізнявся. Більшість жінок була у віці від 21 до 30 років: 33 (66,5%) – в III групі; 32 (64,0%) – в IV групі і в групі контролю – 34 (68,0%).

Важливим фактором впливу на патогенез нейроендокринних порушень є хвороби інфекційного генезу перенесені в дитинстві. Більша частина жінок III і IV групи перенесла дитячі інфекційні захворювання, з них найбільша кількість випадків, це, зокрема: вітряна віспа (III – 30,0%, IV – 36,0%); кір (III – 26,0%, IV – 14,0%); червону висипку (III – 14,0%, IV – 18,0%); ендемічний паротит траплявся у (III – 2,0%, IV – 4,0%), частота яких є значно вищою за групу контролю. Гепатит А не перевищував показник групи контролю і становив 6,0% в III групі і 4,0% – в IV групі.

При детальному вивченні анамнезу у жінок виявлена достатньо висока частота екстрагенітальної патології, а саме: НЦД (III – 34,0%, IV – 32,0%); анемія, як у III групі 48,0%, так і у четвертій – 46,0%, що значно перевищує показник КГ 14,0%, хронічні захворювання сечовидільної системи (III – 18,0%, IV – 16,0%), що перевищує КГ на 4,0%, хронічний бронхіт – (III – 12,0%, IV – 10,0%). Інші екстрагенітальні захворювання склали від 8,0% до 2,0%.

Вивчаючи особливості репродуктивного анамнезу слід відзначити, що у жінок III і IV груп вагітність завершилася мимовільними викиднями (36,6% і 38,1%), завмерла вагітність (9,8% і 7,1%), показник передчасних пологів



(17,1% і 14,3%), рідше траплялися артифіційні аборти (7,3% і 11,9%). В КГ даний показник був суттєво вищий ( $p < 0,05$ ). Серед основних нозологій геніальної патології переважають запальні захворювання малої миски (12,0% і 10,0%), патологія шийки матки (30,0% і 26,0%) тих же жінок у порівнянні з КГ 2,0%. У пацієток III і IV групи порушення оваріо-менструального циклу відзначено у 38,0% і 34,0% порівняно з КГ 4,0%, непліддя у 4,0% і 2,0%, проте у КГ не спостерігалася.

Гестаційний процес при преєклампсії на тлі гіпотиреозу викликає інтерес у сучасній літературі [124, 141, 177, 178, 208].

Основним критерієм важкості йодного дефіциту є показник зміни об'єму ЩЗ та медіани йодурії [71, 72]. Під впливом йодного дефіциту компенсаторно відбувається хронічна стимуляція росту ЩЗ та її збільшення в об'ємі [79]. Наші дані підтверджують дані літератури [79], що збільшення об'єму ЩЗ залежить від ступеня забезпечення організму йодом.

Об'єм щитоподібної залози при середньому ступені йододефіциту відповідно становив у III групі  $22,0 \pm 3,6 \text{ см}^3$ , у IV  $22,5 \pm 6,4 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ), з важким ступенем –  $28,0 \pm 2,4 \text{ см}^3$  у III групі і  $30,3 \pm 4,6 \text{ см}^3$  у IV групі, в контрольній групі –  $17,9 \pm 2,8 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ). За даними ехографії, об'єм ЩЗ як в III, так і в IV групі знаходився в діапазоні від  $16,3 \text{ см}^3$  до  $30,3 \text{ см}^3$  (при верхній межі в контрольній групі  $17,9 \text{ см}^3$ ). Середнє значення об'єму ЩЗ в обох групах суттєво не відрізнялося (III –  $21,2 \pm 3,8 \text{ см}^3$ ; IV –  $22,3 \pm 5,02 \text{ см}^3$ ) в порівнянні з КГ –  $17,9 \pm 2,8 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ). Загальна медіана йодурії при ПЕ з наявністю ПЩЗ на тлі йододефіциту складала  $42,23 \text{ мкг/л}$ , а у IV групі  $43,31 \text{ мкг/л}$ , що майже у 3 рази нижче показника КГ –  $117,6 \text{ мкг/л}$ . У вагітних обох груп при середньому ступені важкості йодурії (20–49 мкг/л) об'єм ЩЗ становив  $22,0 \pm 3,6 \text{ см}^3$  і  $22,5 \pm 6,4 \text{ см}^3$ ; при важкому ступені ( $< 20 \text{ мкг/л}$ ) –  $28,0 \pm 2,4 \text{ см}^3$  і  $30,3 \pm 4,6 \text{ см}^3$ .

Найчастіше у жінок III групи траплявся дифузний зоб I–II ступенів (44,0%), вузловий зоб (12,0%), субклінічний гіпотиреоз (36,0%), маніфестний гіпотиреоз (8,0%).

Недостатнє йодне забезпечення веде до структурних змін ЩЗ, що суттєво може вплинути на тиреоїдину функцію матері та плода.

У кінці II і на початку III триместрів вагітності у обстежуваних жінок із ПЕ спостерігалось відхилення у тиреоїдному статусі в порівнянні з КГ, що суттєво вплинуло на регуляторні механізми гіпоталамо-тиреоїдної системи обох досліджуваних груп. При легкому ступені йододефіциту за медіаною йодурії у IIIA підгрупі 67,36 мкг/л; у IVA – 68,17 мкг/л простежувалось статистично вірогідне підвищення рівнів ТТГ як в III підгрупі, що склало  $6,63 \pm 0,22$  мМО/л ( $p < 0,001$ ), так і в IV групі –  $5,21 \pm 0,21$  мМО/л. В обох групах спостереження відзначалось зниження Т<sub>3</sub>, але в III групі на тлі йододефіциту спостерігався нижчий показник Т<sub>3</sub>: IIIA підгрупа –  $1,4 \pm 0,2$  нмоль/л; IVA підгрупа –  $1,5 \pm 0,2$  нмоль/л. А також несуттєве зниження тиреоїдних гормонів у IIIA (Т<sub>4</sub>  $157,1 \pm 10,5$  нмоль/л; fТ<sub>4</sub>  $14,9 \pm 0,7$  нмоль/л), у IVA підгрупі (Т<sub>4</sub>  $159,2 \pm 10,7$  нмоль/л; fТ<sub>4</sub>  $13,7 \pm 0,57$  нмоль/л) в порівнянні з КГ ( $p > 0,05$ ).

При середньому ступені йододефіциту за медіаною йодурії (IIIB підгрупа – 35,18 мкг/л; IVB – 36,3 мкг/л) виявлено наростання порушень регуляторних механізмів у гіпофізарно-тиреоїдній системі. Рівень ТТГ більше ніж у 2 рази у IIIB і IVB підгрупах ( $8,61 \pm 0,23$  мМО/л і  $6,47 \pm 0,22$  мМО/л проти  $3,3 \pm 0,21$  мМО/л у КГ,  $p < 0,001$ ). Зниження рівнів Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> у IIIB підгрупі (Т<sub>3</sub> –  $1,4 \pm 0,2$  нмоль/л; Т<sub>4</sub> –  $118,1 \pm 11,4$  нмоль/л) та IVB підгрупі (Т<sub>3</sub> –  $1,2 \pm 0,8$  нмоль/л; Т<sub>4</sub> –  $118,6 \pm 10,2$  нмоль/л) відносно КГ ( $p < 0,05$ ).

У обстежуваних вагітних, як у III, так і в IV групі, щодо КГ спостерігається вірогідне зниження П<sub>Г</sub> (III група –  $390,7 \pm 6,54$  нмоль/л, IV група –  $398,8 \pm 7,85$  нмоль/л, КГ –  $546,67 \pm 7,89$  нмоль/л ( $p < 0,05$ )), Е<sub>3</sub> (III група –  $13 \pm 1,21$  нг/мл, IV група –  $9 \pm 1,16$  нг/мл, КГ –  $15,3 \pm 1,63$  нг/мл ( $p < 0,05$ )). Ці дані підтверджують проведені ретроспективні дослідження, згідно з якими загроза переривання в I і II групі траплялася значно частіше порівняно з КГ.

Функціональний стан синцитіотрофобласту оцінювався за рівнем ХГЛ, який нижчий у 1,1 разу, і ПЛ, які в 1,7 і 1,9 разу знижені в III і IV групі відносно КГ. Вірогідної різниці між III і IV групою не виявлено ( $p > 0,05$ ). Рівень кортизо-

лу в сироватці крові свідчить про розвиток у вагітних хронічного стресу та напруження у гіпоталамо-гіпофізарній системі (III група –  $664,4 \pm 51,21$  нмоль/л, IV група –  $682,6 \pm 26,41$  нмоль/л).

Гіпотиреоз у вагітних із ПЕ є за нашими даними, одним із вагомих чинників дезорганізації мембранних структур клітин трофобластичної системи на тлі інтенсифікації ПОЛ і зниження АОСЗ.

Це підтверджується збільшенням в обох групах рівня метаболітів ПОЛ МДА – (III групі  $14,15 \pm 0,51$  мкмоль/л; IV групі  $13,67 \pm 0,46$  мкмоль/л проти  $6,82 \pm 0,26$  мкмоль/л КГ,  $p > 0,05$ ). У порівнянні показників даних груп з КГ встановлено збільшення вмісту МДА в 2,1 і 2 рази відповідно.

Аналогічна тенденція спостерігалася й стосовно рівня проміжної фракції ПОЛ – ДК. Вміст ДК в обох групах склав ( $4,05 \pm 0,06$  мкмоль/л і  $3,86 \pm 0,07$  мкмоль/л проти  $2,58 \pm 0,04$  мкмоль/л у КГ,  $p < 0,05$ ). Відзначається більший ступінь зростання активності ПОЛ та дестабілізації клітинних біомембран у вагітних із ПЕ на тлі йододефіциту. Це свідчить про розвиток у вагітних із ПЕ і гіпотиреозом синдрому ліпідної пероксидації.

Одним з основних показників стабільності системи гомеостазу є рівновага між системами ПОЛ та АОСЗ. Встановлено, що у вагітних з ПЕ і гіпотиреозом суттєво порушеною є рівновага між системами ПОЛ та АОСЗ.

Так, у III групі показники АОСЗ були нижчими у порівнянні з IV групою та КГ. Спостерігається зниження каталази (III група  $11,15 \pm 0,28$  мг  $\text{H}_2\text{O}_2$ /мл; IV група –  $12,76 \pm 0,15$  мг  $\text{H}_2\text{O}_2$ /мл проти  $22,89 \pm 0,41$  мг  $\text{H}_2\text{O}_2$ /мл у КГ,  $p < 0,05$ ), СОД (III група  $0,028 \pm 0,0023$  Од/мг білка; IV група  $0,034 \pm 0,0066$  Од/мг білка проти  $0,062 \pm 0,0031$  Од/мг білка КГ,  $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція спостерігається із вітамінами А і Е, що свідчить про зниження АОСЗ при ПЕ на тлі гіпотиреозу.

Отже, відзначається більший ступінь зростання активності ПОЛ та дестабілізації клітинних біомембран у вагітних із ПЕ на тлі йододефіциту, що призводить до порушення водно-електролітного обміну, виявлено зниження рівня калію, натрію, кальцію при зростанні рівня хлору. Слід вважати надмірну ак-

тивацію ПОЛ на тлі зниження АОСЗ організму основною причиною ендотеліопатії і розвитку прееклампсії.

На *III етапі* проведена порівняльна оцінка ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів у 50 вагітних (V групи), яким проводили лікувально-профілактичні заходи за розробленою нами методикою; та 50 вагітних (VI групи), яким лікувально-профілактичні заходи проводилися за традиційною методикою [112].

Оскільки в наше завдання входило усунення йододефіциту і підвищення АОСЗ клітинних мембран, ДКК ферментів від окислення їх вільними радикалами, ми вважали за доцільне включити до базисної терапії комбінований препарат, до складу якого входить: 770 мкг йодиду калію, омега-3 ненасичені жирні кислоти, вітаміни А і Д<sub>2</sub> по 5 мл 3 рази на добу *per os*. З метою підвищення антиоксидантного захисту клітин ми використали комбінований вітамінно-оксидний препарат, до складу якого входить вітаміни А (10 мг), Е (40 мг), С (100 мг) та мікроелемент селен (50 мг) по 1 капсулі 2 рази на добу, курс складав від 1 до 3 місяців.

В комплекс лікування у жінок з ускладненим анамнезом для корекції гемостазіологічних показників входив аспірин з 16 по 34 тижні гестації в дозі 75 мг/добу.

Для покращення матково-плацентарно-плодового кровоплину призначали засоби, що впливають на метаболічні процеси (наприкладі актовегіну по 200 мг *per os* протягом 4 тижнів).

Для компенсації гіпотиреозу призначався левотироксин (100 мкг на добу) під контролем рівня гормонів у крові ТТГ, fT<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub> через 30 днів після розпочатого лікування.

Встановлено суттєве зниження передчасного розриву оболонок (з 42,0% до 28,0%), аномалій пологової діяльності (з 20,0% до 12,0%), дистресу плоду (з 32,0% до 18,0%).

Оскільки основним показником йодного забезпечення організму вагітної є медіана йодурії [71], за нашими даними, на тлі розроблених лікувально-

профілактичних заходів загальна медіана йодурії у вагітних з ПЕ і гіпотиреозом склала 117,65 мкг/л, що в 1,1 рази більше ніж у вагітних 83,28 мкг/л, що отримували базисну терапію. Легкий ступінь йододефіциту був виявлений у 16,0% (Ме 89,56 мкг/л) – V групі, у 38,0% (Ме 76,42 мкг/л) – VI групі, помірний ступінь у V групі 4,0% (Ме 47,27 мкг/л), VI групі 6,0% (Ме 41,31 мкг/л). Важкого йододефіциту у групах не було.

Отримані дані свідчать про те, що у вагітних, які лікувалися базисною терапією, не було досягнуто ліквідації йододефіциту, про що свідчить Ме 83,28 мкг/л. У той час розроблена нами терапія дозволяє у 80,0% ліквідувати йододефіцит перед розродженням, про що вказує Ме йодурії 117,65 мкг/л.

Оцінюючи стан гіпофіз-тиреоїдної системи за рівнем ТТГ, Т<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub> у вагітних із ПЕ і гіпотиреозом, у яких проводилося лікування запропонованою нами методикою, відзначено нормалізацію fT<sub>4</sub>, рівень якого починаючи з 28–33 тижнів вагітності наближався до КГ (V група –  $15,81 \pm 0,27$  нмоль/л і КГ –  $16,08 \pm 0,18$  нмоль/л,  $p > 0,05$ ). Рівень ТТГ був суттєво вищим за КГ ( $2,97 \pm 0,04$  мМО/л і  $2,21 \pm 0,03$  мМО/л,  $p < 0,05$ ). Перед пологами показник Т<sub>3</sub> становив у V групі  $1,83 \pm 0,05$  нмоль/л проти  $1,67 \pm 0,06$  нмоль/л у IV групі ( $p < 0,05$ ). Рівень Т<sub>3</sub> у вагітних КГ в 36–38 тижнів гестації склав  $2,59 \pm 0,15$  нмоль/л, що у 1,4 рази вище за основну групу.

Отже, орієнтуватися на рівень ТТГ і Т<sub>3</sub> як показник компенсації не доцільно, оскільки fT<sub>4</sub> нормалізується раніше, аніж ТТГ і Т<sub>3</sub> на тлі відповідної терапії ( $p > 0,05$ ). Таким чином, даний показник може використовуватися в практиці як основний критерій оцінки терапевтичних заходів при ПЕ на тлі гіпотиреозу.

Після проведення лікувально-профілактичних заходів у терміні 36–38 тижнів гестації рівні кінцевих продуктів ПОЛ свідчить про суттєве зниження МДА і ДК в V групі порівняно з VI групою вагітних жінок.

Так, в V групі рівень МДА становив  $9,11 \pm 0,48$  мкмоль/л проти  $11,91 \pm 0,38$  мкмоль/л у VI групі ( $p < 0,05$ ). Але вищим порівняно з групою контролю –  $8,57 \pm 0,27$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з проведеними лікувально-профілактичними заходами. Рівень ДК залишався вищим у VI групі –  $4,32 \pm 0,36$

мкмоль/л порівняно з V групою –  $2,91 \pm 0,13$  мкмоль/л і КГ –  $2,59 \pm 0,21$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Вивчення вмісту вітаміну А, який відповідає за не ферментативний ланцюг АОСЗ, свідчить, що даний показник у V групі досяг рівня контрольної групи –  $2,37 \pm 0,15$  мкмоль/л і  $2,42 \pm 0,01$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ), а також підвищення рівня вітаміну Е в V групі –  $7,97 \pm 0,47$  мкмоль/л відносно VI групи  $8,36 \pm 0,41$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ).

Найбільш суттєві зміни спостерігалися під впливом комплексної терапії в V групі вагітних із боку СОД у порівнянні з VI групою, де проводилося традиційне лікування ( $p < 0,05$ ).

Слід відзначити, що активність каталази при традиційній терапії суттєво не змінилася – в VI групі склав  $19,16 \pm 1,25$  мг  $H_2O_2$  проти  $22,56 \pm 1,19$  мг  $H_2O_2$  у КГ ( $p < 0,05$ ). При оцінці активності каталази в V групі відзначено її підвищення до показника групи контролю,  $p > 0,05$ .

Запропоновані комплексні лікувально-профілактичні заходи є ефективнішими, оскільки ведуть до зниження рівня кінцевих продуктів ПОЛ в сироватці крові, підсилюють як не ферментативний, так і ферментативний ланцюг АОСЗ.

З широкого спектру показників ми зупинилися на основних, які характеризують гомеостаз, біохімічні зміни і водно-електролітний обмін. Розроблені нами лікувально-профілактичні заходи позитивно вплинули на показники гемостазу у вагітних жінок із ПЕ і гіпотиреозом. У жінок V групи у 28–33 тижнів гестації дозволило запобігти суттєвих змін у системі гемостазу ( $p < 0,05$ ) аж до розродження ( $p < 0,05$ ). У вагітних з ПЕ і гіпотиреозом після проведеного лікування в порівнянні з використанням традиційної терапії загальна кількість білка та альбуміну збільшилася на 22,3% і 10,0%. У вагітних після традиційної терапії вміст білка в кінці вагітності становив  $52,82 \pm 2,86$  г/л проти  $67,73 \pm 2,36$  г/л ( $p < 0,05$ ), альбумін ( $45,18 \pm 2,11$  г/л і  $50,16 \pm 2,35$  г/л,  $p < 0,05$ ) відповідно.

Отже, під впливом доповненої комплексної терапії суттєво покращується білковосинтетична функція, що проявляється збільшенням вмісту загального

білка і альбуміну. У III триместрі вагітності (при 36–38 тижнях) рівень загального білірубіну при традиційній терапії був у 1,3 разу вищим ніж у КГ і становив  $15,76 \pm 2,14$  ммоль/л, тоді як у групі вагітних, що отримували розроблену нами і доповнену диференційовану терапію показник білірубіну був на рівні КГ ( $12,83 \pm 2,31$  ммоль/л). Також відмічено підвищення активності лужної фосфатази (до  $2,32 \pm 0,19$  мкат/л проти  $1,23 \pm 0,19$  мкат/л,  $p < 0,05$ ).

При дослідженні показників водно-електролітного обміну виявлено, що у вагітних жінок, яким застосовували запропоновану терапію, спостерігається нормалізація рівнів електролітів з 28–33 тижнів гестації, а саме: калію (до  $4,20 \pm 0,22$  ммоль/л проти  $3,11 \pm 0,14$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), натрію (до  $143,17 \pm 1,26$  ммоль/л проти  $136,41 \pm 1,0$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), кальцію (до  $2,15 \pm 0,10$  ммоль/л проти  $1,98 \pm 0,09$  ммоль/л), хлору (до  $114,28 \pm 1,11$ ,  $p < 0,05$  проти  $120,08 \pm 1,13$  ммоль/л), порівняно з тими вагітними, у яких застосована традиційна терапія.

Для вирішення поставлених завдань були проаналізовані в 38–39 тижнів гестації ехографічні та гормональні показники фето плацентарного комплексу, біофізичної активності плода, наслідки розродження у обстежуваних вагітних жінок.

У пацієток при традиційній терапії (VI група) в терміні 38–39 тижнів гестації спостерігається вірогідна різниця судинного опору в МА відносно контрольних показників: С/Д ( $2,45 \pm 0,15$  і  $1,98 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ), ІР – ( $0,78 \pm 0,03$  і  $0,69 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ), ІІІ – ( $1,51 \pm 0,02$  і  $1,39 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про недостатність інвазії цитотрофобласта в ендометріальну частину спіральних артерій.

У вагітних на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів (V група) показники судинної резистентності відповідно становили: С/Д –  $2,12 \pm 0,08$ , ІР –  $0,71 \pm 0,03$ , ІІІ –  $1,34 \pm 0,02$  і суттєво не відрізнялися від показників контрольної групи, але все-таки залишалися вищими за аналогічні показники при фізіологічній вагітності (С/Д –  $1,98 \pm 0,06$ , ІР –  $0,69 \pm 0,04$ , ІІІ –  $1,39 \pm 0,02$ ,  $p > 0,05$ ), що є підтвердженням позитивного впливу розроблених нами терапевтичних заходів на гестаційну трансформацію і формування низько резистентного кровоплину в басейні маткових судин.

При дослідженні показників гемодинаміки в АП на тлі загальноприйнятої терапії встановлено, що показники судинного опору є вірогідно вищі за групу контролю. Так, С/Д ( $2,51 \pm 0,16$ ,  $p < 0,05$ ), ІР ( $0,71 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), ІІ ( $1,15 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ). При ЗРП І–ІІ ст. спостерігалось поглиблення порушень гемодинаміки. Нульовий кровоплин в АП, який спостерігався у 1 (2,5%) випадку при традиційній терапії свідчить про декомпенсовану форму плацентарної дисфункції і розвиток дистресу плода.

У всіх випадках показники кровоплину в артерії пуповини на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів були значно кращими ніж у VI групі і суттєво не відрізнялися від аналогічних показників КГ.

Після проведення рекомендованого лікування відмічено більш низькі, відносно групи, де застосована традиційна терапія, систоло-діастолічне співвідношення, ІР та ІІ в маткових, артеріях пуповини та СМА плода ( $p < 0,05$ ), що свідчить про кращий стан плода у цих жінок.

Використання традиційної терапії не сприяло усуненню компенсованого дистресу плода. Характерними ознаками КТГ плода були наявність незначної кількості ( $2,4 \pm 0,7$  за 20 хв.) низько амплітудних ( $19,2 \pm 2,6$  уд./хв.) акцелерацій. Кількість ГРП (за 30 хвилин) становила  $1,8 \pm 0,5$ . Після ГРП плід тривалий час залишався в стані флексії, його кінцівки знаходились в розгинальному положенні. Спостерігались нетривалі епізоди ДРП (за 30 хв.)  $1,6 \pm 0,2$  типу вдих-видих, мали місце і окремі подвійні, потрійні дихальні рухи, які відрізнялися короткочасними поверненнями фази вдиху на фазі видиху. Показник STV знаходився в межах від 3,5 до 4 мс., що свідчило про зниження резервних можливостей у плода та недостатню ефективність загальноприйнятої терапії.

Розроблені і запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи сприяли підвищенню адаптаційних можливостей плода до антенатального існування, про що свідчать показники КТГ, ГРП, ДРП і STV.

Так, амплітуда миттєвих осциляцій склала ( $11,8 \pm 0,3$  уд./хв. проти  $4,7 \pm 0,5$  уд./хв.,  $p < 0,05$ ), частота миттєвих осциляцій ( $8,1 \pm 0,9$  уд./хв. проти  $4,3 \pm 0,8$  уд./хв.,  $p < 0,05$ ), амплітуда спорадичних акцелерацій ( $21,3 \pm 1,7$  уд./хв. проти



19,2±2,6 уд./хв.,  $p<0,05$ ), тривалість спорадичних акцелерацій (20,1±1,6 сек. проти 16,7±2,4 сек.,  $p<0,05$ ), кількість спорадичних акцелерацій (за 20 хв.) 5,9±0,7 проти 2,4±0,7 ( $p<0,05$ ). Спостерігалось підвищення фетальної біофізичної активності: STV (>4 мс проти 3,5 до 4 мс), генералізовані рухи плода (7,9±1,6 проти 1,8±0,5), дихальні рухи плода (2,3±0,2 проти 1,6±0,2) епізода за 30 хвилинне спостереження.

Отже, наведені вище дані підтверджують суттєве покращення внутрішньоутробного стану плода на тлі розробленої і впровадженої нами терапії.

В залежності від виду корегуючої терапії відзначено розходження у ехографічних показниках. Так, гіперехогенні включення в 1,6 разу частіше траплялися у групі вагітних на тлі базисної терапії. При базисній терапії також відзначена у 6 (15,0%) гіпоплазія плаценти, гіперплазія – у 11 (27,5%) відповідно. У пацієток на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів даний показник склав 5,0% і 12,5%, що у 3 і 2,2 разу менший ніж у групі порівняння.

У даних випадках напередодні розродження відзначено зниження частоти плацентарних змін, зокрема: передчасного старіння плаценти (V група – 10,0% і VI група – 30,0%), маловоддя у 7 разів. У всіх випадках ехографічне дослідження у кінці III триместру не виявило багатоводдя і затримку розвитку плода на тлі розроблених нами лікувально-профілактичних заходів, що вказує на підвищення їх ефективності порівняно з базисною терапією.

Водночас на тлі розроблених лікувально-профілактичних заходів відзначається покращення функціонального стану ФПК у порівнянні з традиційною терапією.

Відмічено також покращення гормонально-продукуючої функції плаценти. Так, рівень прогестерону відносно КГ становив (V група 586,1±8,38 нмоль/л; VI група 598,3±12,4 проти 601,3±7,9 нмоль/л,  $p<0,05$ ). Рівень естріолу в V групі суттєво не відрізнявся від КГ (16,9±2,5) і становив 15,6±2,4 нг/мл ( $p>0,05$ ). Середній рівень естріолу в сироватці крові у групі вагітних на тлі традиційної терапії був у 1,2 раза нижчий за КГ (13,6±2,4,  $p<0,05$ ). ХГЛ (V групі 328,4±11,7 нмоль/л, VI групі 324,9±12,1 нмоль/л, КГ 363,5±13,8 нмоль/л,  $p<0,05$ ). Відзначалося вірогідне зниження майже в 1,6 разу рівня ПЛ у VI групі

(221,3±11,2) відповідно до КГ (360,5±15,1), при відсутності суттєвої різниці між V групою (257,2±13,1,  $p>0,05$ ). Рівень кортизолу у вагітних залишався в 1,1 разу вищий за КГ (786,4±22,3), що свідчить про збереження гіперкортицизму у вагітних VI групи (819,2±18,3) на тлі традиційної терапії в порівнянні з V групою (797,3±21,5).

Отже, під впливом розробленої комплексної терапії у порівнянні із традиційною стало можливим суттєво покращити адаптаційні можливості ФПК та зняти передпологове напруження, посилити адаптаційні механізми плода, про що свідчать показники біофізичної активності. Оцінюючи клінічну ефективність розроблених і запропонованих лікувально-профілактичних заходів, слід відзначити покращення акушерських і перинатальних наслідків, серед яких найважливіше місце посідає зниження частоти ПД (V група 50,0%; VI група 70,0%), загрози переривання вагітності (42,0% і 62,0%), анемії (36,0% і 56,0%) у вагітних VI групи, яка велася традиційно. Наростання клінічних симптомів ПЕ у V групі відзначено у 5 (10,0%) випадках, у VI групі – у 14 (28,0%), що підтверджує ефективність лікувально-профілактичних заходів. Спостерігається позитивна тенденція зниження частоти ЗРП, при цьому асиметрична форма ЗРП у V групі склала 38,0%, що на 20,0% менше ніж у VI групі 58,0% відповідно. Дистрес плода у V групі 56,0%, у VI групі 84,0%, багатоводдя виявлено у VI групі у 22,0% проти 8,0%, що підтверджує більшу ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Дослідження посліду на макро- і мікроскопічному рівнях свідчать, що розроблені і впроваджені нами лікувально-профілактичні заходи суттєво вплинули на морфоструктуру плаценти, амніотичної оболонки, пуповини. Так, середня маса плацент породіль склала – (422,6±16,1 г проти 398,3±15,1 г у групі порівняння,  $p<0,05$ ).

Мікроскопічно в плаценті чітко виявляються три структурні компоненти: базальна мембрана, ворсинчастий хоріон і хоріальна пластинка. Базальна оболонка представлена осередками фібриноїдної субстанції та дистрофічно зміне-

ними децидуальними тканинами з тонкою суцільною смужкою фібриноїду на межі з ворсинчастим хоріоном.

Морфо-функціональний стан плацент у вагітних з ПЕ на тлі йододефіциту характеризується: наявністю набряку материнської частини, відсутністю чітких меж між котиледонами з наявністю інфарктів і петрифікатів, зменшення товщини стовбурових ворсин із тісним розміщенням великої кількості термінальних ворсин; у 90,0% спостерігався кальциноз материнської поверхні плаценти, у 25,0% морфологічні зміни мають компенсаторно-приспосувальну реакцію у формі ПД.

Оцінку за Апгар 8-10 балів на першій хвилині в VI групі мали 28 (70,0%), а в КГ даний показник становив 27 (90,0%), ( $p < 0,05$ ), у V групі – 34 (85,0%), що вірогідно не відрізнялось від КГ. З оцінкою 6–7 балів у VI групі народилось 7 (17,5%), у V групі – 6 (15,0%), в КГ – 3 (10,0%) новонароджених. З оцінкою за шкалою Апгар 4–5 балів як в V групі, так і в КГ новонароджених не було, а в VI групі даний показник становив 3 (7,5%). З оцінкою за Апгар 3 бали на першій хвилині в VI групі народився один новонароджений, а також у цій же групі мали місце два випадки мертвонародження.

У середньому на 1 хвилині оцінка за шкалою Апгар у КГ становила  $(8,74 \pm 0,17)$  бали, у V групі  $(8,41 \pm 0,12)$  бали, у VI групі  $(7,53 \pm 0,16)$  бали.

На 5 хвилині: КГ  $(8,63 \pm 0,12)$ ; V група  $(8,52 \pm 0,11)$ ; у VI група  $(7,89 \pm 0,15)$ , ( $p < 0,05$  у порівнянні між V, VI та КГ).

Захворюваність також була вищою у новонароджених від матерів VI групи, порівняно з V і КГ: в V групі – 3 (7,5%), в VI – 13 (32,5%), в КГ – 1 (3,3%) випадок.

Синдром ЗРП займає одне з провідних місць в структурі захворюваності новонароджених: у V групі – 1 (2,5%), в VI групі – 11 (27,5%), в КГ таких випадків не спостерігалось. У малюків V групи відзначалось зниження гіпоксичної енцефалопатії у 1,3 рази, геморагічного синдрому в 1,2 рази, вегетовісцеральну дисфункцію у 1,4 рази. Рання неонатальна смертність у VI групі становила 2,5%. Неонатальна смертність у V групі і КГ не спостерігалася.

Використання запропонованої терапії у вагітних з прееклампсією на тлі йододефіциту дозволяє підвищити ефективність лікування на 86,0% проти 78,0% при застосуванні традиційної терапії.

Таким чином, нами встановлено, що розроблені лікувально-діагностичні заходи суттєво покращують наслідки розродження жінок при ПЕ у поєднанні з йододефіцитною патологією.

## ВИСНОВКИ

1. Преєклампсія являє собою важливу медико-соціальну проблему, яка сягає від 1,5 % до 25,0 %, при цьому провідну роль відіграють захворювання щитоподібної залози в умовах природної нестачі йоду. Саме тому раннє виявлення ознак преєклампсії та удосконалення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень залишається однією з актуальних проблем сучасного акушерства.

2. Репродуктивний анамнез вагітних із ПЕ на тлі йододефіциту характеризується високою частотою самовільних викиднів (38,1%), завмерлої вагітності (10,0%), передчасними пологам (18,0%), позаматковою вагітністю (4,0%), перинатальними втратами (5,0%). Частота акушерської патології: загроза переривання вагітності – 43,0%, анемія – 37,0%, ПД – 11,0%, порушення матково-плацентарного кровообігу – 31,0%, синдром ЗРП – 23,0%, передчасне старіння плаценти – 23,0%, маловоддя – 32,0%. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між ПЕ і йододефіцитною патологією ( $r=0,2$ ).

3. У кінці II та на початку III триместрів вагітності у вагітних жінок відзначається порушення функції гіпофізарно-тиреоїдної системи в залежності від рівня йододефіциту: при легкому ступені йододефіциту простежується підвищення рівню ТТГ до  $6,63 \pm 0,22$  мМО/л ( $p < 0,001$ ), зниження Т<sub>3</sub> до  $(1,4 \pm 0,2$  нмоль/л), Т<sub>4</sub> до  $(157,1 \pm 10,5$  нмоль/л), fТ<sub>4</sub> до  $(14,9 \pm 0,7$  нмоль/л); при середньому ступені йододефіциту підвищенням рівня ТТГ більше ніж у 2 рази ( $8,61 \pm 0,23$  мМО/л,  $p < 0,001$ ), зниження рівнів Т<sub>3</sub> до  $(1,4 \pm 0,2$  нмоль/л), Т<sub>4</sub> до  $(118,1 \pm 11,4$  нмоль/л) та fТ<sub>4</sub> до  $(12,13 \pm 0,45$  нмоль/л).

4. Функціональний стан ФПК у вагітних із ПЕ на тлі йододефіциту характеризується дисгормональними порушеннями: зниженням рівня прогестерону до  $390,7 \pm 6,54$  нмоль/л, естріолу до  $13 \pm 1,21$  нг/мл та збільшенням вмісту кортизолу до  $664,4 \pm 51,21$  нмоль/л, що призводить до порушення морфофункціонального стану синцитіотрофобласту: зниження рівня ХГЛ у 1,1 разу, ПЛ у 1,7 ( $p \leq 0,05$ ) з I триместру вагітності.

5. При преєкламписії у поєднанні з патологією ЩЗ залежно від рівня йододефіциту активуються процеси ПОЛ, що супроводжується збільшенням рівнів МДА у 2,1 рази та ДК в 1,6 рази на тлі пригнічення антиоксидантної системи: зниження активності каталази та супероксидисмутази в 2,1 і 2,2 рази; вітамінів А і Е в 1,5 і 2,0 рази.

6. Перебіг вагітності при преєкламписії на тлі йододефіциту відбувається в умовах порушення гемодинаміки в матково-плацентарно-плодовому комплексі, про що свідчить підвищення систоло-діастолічного співвідношення, пульсаційного та резистентного індексів в маткових, артеріях пуповини та СМА плода, що негативно позначається на стані плода.

7. Морфо-функціональний стан плацент у вагітних з ПЕ на тлі йододефіциту характеризується: наявністю набряку материнської частини, відсутністю чітких меж між котиледонами з наявністю інфарктів і петрифікатів, зменшення товщини стовбурових ворсин із тісним розміщенням великої кількості термінальних ворсин; у 90,0% спостерігався кальциноз материнської поверхні плаценти, у 25,0% морфологічні зміни мають компенсаторно-приспосувальну реакцію у формі ПД. Застосування комплексної терапії дозволяє знизити частоту передчасного старіння плаценти (до 10,0% проти 30,0%), маловоддя (до 2,5% проти 17,5%), наявність гіперехогенних включень (до 20,0% проти 32,5%), гіпоплазії плаценти (до 5,0% проти 15,0%), гіперплазії плаценти (до 12,5% проти 27,5%), а частоти ПД (до 50,0% проти 70,0%), ( $p < 0,05$ ).

8. Застосування запропонованих лікувально-профілактичних заходів, сприяло зниженню йододефіциту, ліпідної пероксидації та посилення антиоксидантного захисту клітин, збереженню морфометричних та дифузних показників плацент на рівні компенсаторно-приспосувальних змін, що дозволяє знизити рівень загрози переривання вагітності – у 1,5 рази, передчасних пологів – у 1,7 рази, передчасний розрив навколоплідних оболонок – у 1,5 рази, аномалій пологової діяльності – у 1,6 рази, маткових кровотеч – у 2,0 рази, дистресу плода – у 1,9 рази, ЗРП – у 2,3 рази, гіпоксичної енцефалопатії – у 1,3 рази, вегето-

вісциральної дисфункції – у 1,4 рази, геморагічного синдрому – у 1,2 рази. Ефективність лікування склала 86,0%.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінки з йододефіцитом складають групу ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції і прееклампсії.

2. З метою усунення йододефіциту, профілактики та лікування ПЕ в поєднанні з йододефіцитом вагітним слід призначати лікувально-профілактичний комплекс, який включає:

а) препарат із вмістом природного калію йодиду, омега-3 поліненасичених жирних кислот (ейкозатетраєнова, ейкозапептаєнова та докозагексаєнова кислоти), вітамінів А і D<sub>2</sub> (5 мл 3 рази на добу per os) сумісно з вітамінно-оксидним комплексом в складі: 10 мг вітаміну А, 40 мг вітаміну Е, 100 мг вітаміну С та 50 мг мікроелементу селену (1 капсула 2 рази/добу per os протягом 1 до 3 місяців);

б) для покращення матково-плацентарно-плодового кровоплину призначати засоби, що впливають на метаболічні процеси (на прикладі актовегіну по 200 мг per os протягом 4 тижнів);

в) для корекції гемостазіологічних показників ацетилсаліцилова кислота із 16 по 34 тижні гестації в дозі 75 мг/добу.

г) для компенсації гіпотиреозу левотироксин (100 мкг на добу) під контролем рівня гормонів щитоподібної залози в крові протягом 30 днів із повторним визначенням рівнів ТТГ, Т<sub>3</sub>, fТ<sub>4</sub>.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамченко В. В. Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко, Н. П. Шабалов. – Петрозаводск: Интелтек, 2004. – 424 с.
2. Абрамченко В. В. Активное ведение родов / В. В. Абрамченко. – Санкт-Петербург: Спец. література, 1997. – 667 с.
3. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
4. Баев О. Р. Профилактика железодефицита у беременных – основа лечения анемии и ассоциированных осложнений у беременных / О. Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 4. – С. 89–92.
5. Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая тиреоидология / Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
6. Балаболкин М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство / Балаболкин М. И, Клебанова Е. М, Креминская В. М. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
7. Бархатова Т. П. Нарушение функции щитовидной железы и беременность / Т. П. Бархатова // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 72–75.
8. Бизенкова М. Н. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах ишемического поражения миокарда / М. Н. Бизенкова, Н. П. Чеснокова, М. Г. Романцов // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – №2. – С. 26–31.
9. Бобик Ю. Ю. Стан новонароджених в умовах природної йодної недостатності / Ю. Ю. Бобик, Я. О. Яновська // Таврический медико – биологический вестник. – 2011. – Т. 14, №3. – ч. 2 (55). – С. 41–43.

10. Бобик Ю. Ю. Профілактика йододефіцитних станів у вагітних в умовах природної йодної недостатності / Ю. Ю. Бобик // Здоровье женщины. – 2011. – №3 (63). – С. 102–104.

11. Бобик Ю. Ю. Порівняльна оцінка частоти ускладнень перебігу вагітності та раннього неонатального періоду в умовах природної йодної недостатності / Ю. Ю. Бобик, Р. М. Міцода // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2007. – С. 51–56.

12. Боднар П. М. Ендокринологія: Підручник / П. М. Боднар. – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 344 с.

13. Варламова Т. М. Профилактика и лечение тиреоидной патологии во время беременности / Т. М. Варламова, М. М. Шехтман // Акушерство и гинекология. – 2002. – №3. – С. 57–59.

14. Вихляева Е. М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии / Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 1. – С. 3–6.

15. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 256 с.

16. Ганич М. М. Особливості перебігу вагітності, родів та стан гіпофізарно-тиреоїдної системи материнського організму і плода при пізньому гестозі вагітних в умовах йодної недостатності Карпат / М. М. Ганич, Ю. Ю. Бобик, М. В. Кішко // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 1999. – №1. – Т. 12. – С. 187–188.

17. Гаструк Н. А. Ранні гестози. Гіпертонічні розлади при вагітності. Преєклампсія. Еклампсія. Показання, протипоказання, умови та технічні особливості оперативних втручань в акушерстві: методичні рекомендації для студентів при підготовці до практичного заняття / Гаструк Н. А., Рудь В. О., Супрунова Т. В. – Вінниця, 2012. – 45 с.

18. Герзанич С. О. Перинатальні аспекти йододефіцитних станів (патогенез, прогнозування, профілактика і лікування ускладнень: автореф. дис. на

здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14. 01. 01. «Акушерство та гінекологія» / С. О. Герзанич. – К., 2011. – 34 с.

19. Герзанич С. О. Структура патології вагітності та ускладнень пологів в умовах зобної ендемії / С. О. Герзанич // Педіатрії, акушерство та гінекологія. – 2007. – №4. – С. 155.

20. Геряк С. М. Клініко-патогенетичні підходи до лікування фетоплацентарної недостатності та гіпоксії плода у вагітних із субклінічним гіпотиреозом / С. М. Геряк // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 1. – С. 60–65.

21. Геряк С. М. Корекція гемодинамічних порушень у вагітних з гіпотиреозом фізіологічними дозами йодиду калію / С. М. Геряк, Н. М. Олійник // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 1. – С. 59–61.

22. Геряк С. М. Морфологічні зміни плаценти при субклінічному гіпотиреозі / С. М. Геряк // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 2. – С. 7–9.

23. Геряк С. М. Структурно-функціональний стан плаценти залежно від способу лікування вагітних із субклінічним гіпотиреозом / С. М. Геряк, Н. І. Багній // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2003. – № 1. – С. 109–111.

24. Геряк С. М. Структурно-функціональні порушення в системах забезпечення вагітності та пологів у жінок із субклінічним гіпотиреозом: профілактика, лікування та прогнозування ускладнень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук.: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / С. М. Геряк. – Одеса, 2008. – 40 с.

25. Гестозы / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. – М.: МИА, 2005. – 462 с.

26. Гіпертензивні розлади під час вагітності. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» №676 від 31.12.2004.

27. Гойда Н. Г. Наукове обґрунтування та розробка системи медико-санітарної допомоги жінкам з екстрагенітальною патологією: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.02.03 «Соціальна медицина»/ Н. Г. Гойда. – К., 2000. – 34 с.

28. Голота В. Я. Стан гомеостазу кальцію при пізніх гестозах / В. Я. Голота, І. І. Іванов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1992. – № 5–6. – С. 44–45.

29. Гомазков О. В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов / О. В. Гомазков // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т. 31, № 4. – С. 48–62.

30. Дашкевич В. Є. Скринінг перинатальних ускладнень в умовах йодного дефіциту / В. Є. Дашкевич, С. О. Герзанич, С. В. Бабенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, №2. – С. 70–73.

31. Дашкевич В. Є. Функціональний стан системи мати-плацента-плід в умовах різної йодної забезпеченості / В. Є. Дашкевич, С. О. Герзанич // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 4. – С. 45–50.

32. Демина Т. Н. Комплексный патоморфологический анализ изменений послета у женщин с наличием йоддефицита / Т. Н. Демина, Н. А. Фирсова // Практична медицина. – 2009. – № 3. – С. 59–66.

33. Демина Т. Н. Особенности течения третьего триместра беременности, родов, состояние плода и новорожденного у женщин на фоне йододефицита / Т. Н. Демина, Н. А. Афирсова // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – №2. – С. 33–36.

34. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекомендации / Е. В. Мозговая, О. В. Малышева, Т. Э. Иващенко [и др.]. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2003. – 32 с.

35. Эффективный антенатальный догляд: Навчальний посібник. – Київ, 2012. – 507 с.
36. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью / Л. С. Логутова, В. А. Петрухин, К. Н. Ахвледиа-ни [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 45–50.
37. Заболевания щитовидной железы и беременность (акушерские и пе-ринатальные аспекты) / В. И. Краснополяский, В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумку-лова [и др.] // Всероссийская конференция с международным участием «Клини-ческая морфология щитовидной железы». – Белгород, 2004. – С. 51–53.
38. Запорожан В. М. Методичні підходи до оцінки тяжкості гестозу / В. М. Запорожан, В. І. Кожаків // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – №6. – С. 101–106.
39. Заславский А. Ю. Конспект эндокринолога. Ч. 2: Патология щито-видной железы, возрастной дефицит андрогенов: сборник / ред.-сост. : А. Ю. Заславский, Н. В. Куприненко. – К., 2010. – 62 с.
40. Зелинский А. А. Перинатальные потери и факторы риска акушерско-гинекологической патологии / А. А. Зелинский, Е. А. Карауш // 3б. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2005. – С. 183–187.
41. Значение региональных нормативов фетометрии в диагностике за-держки внутриутробного развития плода / М. В. Хитров, М. Б. Охаикин, А. Ю. Карпов [и др.] // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, педи-атрии. – 1999. – № 4. – С. 295–297.
42. Йододефицитные заболевания в России: Простое решение сложной проблемы / Г. А. Герасимов, В. В. Фадеев, Н. Ю. Свириденко [и др.]. – М.: Адамантъ, 2002. – 167 с.
43. Каліновська І. В. Стан показників перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у вагітних з плацентарною недостатністю / І. В. Каліновська // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 100–102.

44. Клінічна ендокринологія в схемах і таблицях / Швед М. І., Пасечко Н. В., Мартинюк Л. П. [та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. – 344 с.

45. Клинико-морфологическое обоснование необходимости профилактики йоддефицитных состояний во время беременности / Б. М. Венцовский, А. Я. Сенчук, Т. Д. Задорожная, А. В. Дарвиш // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 23.

46. Кобозева Н. В. Перинатальна ендокринологія. Руководство для лікарів / Н. В. Кобозева, Ю. А. Гуркин. – Ленінград, 1986. – С. 128–163.

47. Колгушкина Т. Н. Гестоз: (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение): метод. рекомендації / Т. Н. Колгушкина. – Мн.: МГМИ, 2000. – 36 с.

48. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / Новикова С. В., Туманова В. А., Логутова Л. С., Петрухин В. А. – М.: Медкнига, 2008. – 298 с.

49. Костюк В. М. Патоморфологія периферійного цитотрофобласта плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних : автореф. дис. на здобуття наук., ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / В. М. Костюк. – Львів, 2010. – 20 с.

50. Король Т. М. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – актуальная проблема медицины. Клинико-этиопатогенитические критерии диагностики, лечения и профилактики / Т. М. Король // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т.2., №1. – С. 49–53.

51. Лапко П. В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у вагітних жінок з анамією та гіпотиреозом / П. В. Лапко, В. А. Маляр, Вол. В. Маляр // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – випуск 3 (42). – С. 160–162.

52. Лоскутова Т. О. Стан системи гемостазу у вагітних з гіпертензивними розладами та генними поліморфізмами // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – №1. – С. 151–154.

53. Лук'янова О. М. Медико-соціальні аспекти збереження здоров'я дітей, забезпечення їхнього гармонійного фізичного та інтелектуального розвитку // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 408–415.

54. Маланчин І. М. Перебіг раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів з прееклампсією / І. М. Маланчин // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – №1. – С. 199–201.

55. Маляр В. А. Профілактика перинатальних втрат у вагітних в умовах природної нестачі йоду / В. А. Маляр, В. В. Маляр, Ю. Ю. Ломага // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 51–52.

56. Маляр В. В. Дослідження навколоплідних вод у діагностиці стану плода / В. В. Маляр, В. А. Маляр // Науковий вісник Ужгородського університету, «Медицина». – 2012. – випуск 1 (43). – С. 190–193.

57. Маляр В. В. Заліково кредитний модуль 2: Патологічний перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду. Методичні розробки для студентів 5-го курсу / В. В. Маляр. – Ужгород: УжНУ, 2010. – 145 с.

58. Маменко М. Є. Перинатальні аспекти йододефіцитних захворювань / М. Є. Маменко, Н. А. Бєлих, О. І. Єрохіна // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – № 1. – С. 38–41.

59. Маркін Л. Б. Доплерометрична оцінка стану фетального артеріального кровообігу у другій половині фізіологічної вагітності / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – №5. – С. 58–63.

60. Маркін Л. Б. Особливості кровотоку в судинах плацентарного ложа при затримці розвитку плода / Л. Б. Маркін, О. С. Медведєва // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3. – С. 141–143.

61. Матвієнко І. В. Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з ендокринною патологією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 01. «Акушерство та гінекологія» / І. В. Матвієнко. – Х., 2007. – 23 с.

62. Медведь В. И. Артериальная гипертензия и репродуктивное здоровье человека. Обзор конференции / В. И. Медведь // Медицинские аспекты. Здоровья женщины. – 2013. – № 2 (65). – С. 11–13.
63. Мельниченко Г. А. Заболевания щитовидной железы и беременность / Г. А. Мельниченко // РМЖ. – 1999. – Т. 7, № 3. – С. 5–10.
64. Мельниченко Г. А. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей / Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Дедов И. И. – М.: МедЭксперт-Пресс, 2003. – 48 с.
65. Минцер А. П. Новые информационные технологии в медицине / А. П. Минцер // Журнал практического врача. – 1999. – №2. – С. 33–35.
66. Минцер О. П. Методы обработки медицинской информации : учеб. пособие для мед. ин-тов [2-е изд., перераб. и доп.] / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. – К.: Выща школа, 1991. – 270 с.
67. Мусаев З. М. Состояние системной материнской и плодовой гемодинамики у беременных с железодефицитной анемией / З. М. Мусаев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 2. – С. 23–26.
68. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». – К., 2011. – 162 с.
69. Обґрунтування патогенетичної імунокоригуючої терапії в післяпологовому періоді у жінок із захворюваннями щитоподібної залози / С. М. Геряк, В. Д. Якимчук, Н. М. Олійник, Н. І. Багній // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2008. – № 2. – С. 115–117.
70. Оценка степени тяжести гестоза (по данным литературы) / Сидорова И. С., Билявская О. С., Никитина Н. А., Шеманаева Т. В. // Акушерство и гинекология. – 2008. – №3. – С. 40–43.
71. Оценка йодной недостаточности. Болезни и контроль за их ликвидацией: руководство для руководителей программ. – 2-е изд. [Электронный ресурс] / ИССИДД, ЮНИСЕФ и ВООЗ, 2001. – Путь доступа: URLhttp // [www.iccid.org / pages / technical-resources. php](http://www.iccid.org/pages/technical-resources.php). – Заглавие с экрана.



72. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення: посіб. для керівників програм / Б. Бенуа, Д. Берроу, Ф. Деланже [та ін.] ; ВОЗ. – 3-е вид. – К. : К.І.С., 2008. – 95 с.

73. О клиническом опыте мониторинга артериального давления / В. К. Кумыков, Р. М. Захохов, З. Х. Абазова [и др.] // Вестник РУДН. Серия медицина. – 2007. – № 1. – С. 38–41.

74. Омарова М. Ш. Особенности гестации при сочетанных железо- и йододефицитных состояниях / М. Ш. Омарова, Т. Х-М. Хашаева, Ш. Ш. Раджабова // Проблемы репродукции. – 2007. – № 5. – С. 83–87.

75. Орчаков В. О. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез порушень формування амніотичної рідини / В. О. Орчаков, О. О. Дрозд, О. О. Чорна // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т.48, №5. – С. 93–99.

76. Паєнок О. С. Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних із дифузним токсичним зобом / О. С. Паєнок // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, №4. – С. 70–74.

77. Палига І. Є. Моніторинг матково-плацентарно-плодового кровообігу при хронічній гіпоксії плода: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 01. «Акушерство та гінекологія» / І. Є. Палига. – Л., 2006. – 18 с.

78. Паньків В. И. 100 избранных лекций по эндокринологии [Текст] : курс лекций / под ред. Ю. И. Караченцева [и др.]. – Харьков : [С.А.М.], 2009. – 948 с.

79. Паньків В. І. Йодний дефіцит і вагітність: стан, проблеми та шляхи її вирішення / В. І. Паньків // Медицинские аспекты здоров'я женщины. – 2008. – №5 (14). – С. 27–34.

80. Паньків В. І. Практична тиреоїдологія / В. І. Паньків // Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 224 с.

81. Перинатальні аспекти йододефіциту / І. С. Тимків, Н. І. Геник, Т. М. Дрінь, В. І. Боцюрко // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 4. – С. 150–152.

82. Перинатальный менеджмент при заболеваниях щитовидной железы: синопсис и алгоритмы / Ю. В. Давидова, К. Г. Аapresова, И. В. Чибисова, А. О. Огородник [и др.] // Репродуктивная эндокринология. – ноябрь 2012. – №5 (7). – С. 17–21.

83. Побединский Н. М. Результаты применения антиоксидантов - флавоноидов для профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности / Н. М. Побединский, М. В. Бершивили, О. В. Голощанова // Фундаментальная наука и практика: тез. Рос. мед. форума. – М., 2006. – С. 56.

84. Подзолкова Н. М. Гестационная гипертензия. Критерии и методы диагностики. Принципы терапии. (учебное пособие) / Подзолкова Н. М., Подзолков В. И., Чукарева Н. А. – Москва, 2003. – 36 с.

85. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных гестозом / Л. В. Аккер, Б. Я. Варшавский, С. А. Ельчанинова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – №4. – С. 17–20.

86. Постнов Ю. В. Нарушения проницаемости мембраны эритроцитов при спонтанной генетической гипертензии у крыс / Ю. В. Постнов, С. Н. Орлов, А. С. Шевченко // Кардиология. – 1975. – №10 – С. 88–91.

87. Постнов Ю. В. Патогенетическое значение нарушений функции клеточных мембран при гипертонической болезни / Ю. В. Постнов // Кардиология. – 1981. – №7 – С. 5–12.

88. Постнов Ю. В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / Ю. В. Постнов, С. Н. Орлов. – М.: Медицина, 1987. – 192 с.

89. Приказ МОЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г. «Артериальная гипертензия». Унифицированный клинический протокол первичной, экстренной и вторичной (специализированной) медицинской помощи.

90. Прокопенко В. М. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / В. М. Прокопенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, Вып. 4. – С. 31–36.

91. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты / А. С. Аметов, Е. С. Бело-

ножкина, И. И. Павлюченко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2007. – Т.53, №2. – С. 49–54.

92. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения / И. И. Иванов, М. В. Черипко, Н. В. Косолапова [и др.] // Таврический медицинско-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – Часть 2 (58). – С. 273–286.

93. Прядко О. В. Диференційований підхід до профілактики та лікування залізодефіцитної анемії вагітних: автореф. дис. на здобуття наук, ступення канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / О. В. Прядко. – К., 2005. – 21 с.

94. Раджабова Ш. Ш. Исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока у беременных с патологией щитовидной железы / Ш. Ш. Раджабова, Т. Х.-М. Хашаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 6. – С. 41–44.

95. Салов И. А. Закономерности развития системных обменных нарушений при гестозе / И. А. Салов, Н. П. Чеснокова, Т. Н. Глухова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2002. – № 6. – С. 4–6.

96. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бутылин [и др.]. – К.: Морион, 2007. – 160 с.

97. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях: практическое руководство / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 303 с.

98. Серов В. Н., Эклампсия / В. Н. Серов, С. А. Маркин, А. Ю. Лубнин // М.: МИА, 2004. – 462 с.

99. Серов В. Н. Профилактика материнской смертности / В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2011 – №7-1. – С. 4–10.

100. Сидорова И. С. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? Продолжаем общественное обсуждение проблемы / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // StatusPraesens. – 2013. – №2 [13] 05. – С. 17–23.

101. Сидорова И. С. Гестоз и материнская смертность / И. С. Сидорова, О. В. Зайратьянц, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2008. – №2. – С. 13–15.

102. Современные аспекты применения витамина Е в практике акушера-гинеколога / Е. Н. Борис, Л. Н. Онищик, М. Н. Шалько [и др.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 1. – С. 94–98.

103. Спринчук Н. А. Зміни серцево-судинної системи при захворюваннях щитоподібної залози (дифузний токсичний зоб та природжений гіпотиреоз) у дитячому й підлітковому віці / Н. А. Спринчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – №4. – С. 46–49.

104. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1987. – С. 66–68.

105. Стрижаков А. Н. Особенности течения беременности и родов при железодефицитной анемии / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев, И. Р. Муратов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – № 3. – С. 14–18.

106. Сухих Г. Т. Преэклампсия / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.

107. Траверсе Г. М. Досвід використання Йодомарину у жінок-годувальниць / Г. М. Траверсе, С. М. Цвіренко, Аллагі Аніс // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 3. – С. 62.

108. Тлиашинова А. М. Многокомпонентная система в развитии заболеваний щитовидной железы (йод и эндо-экзогенные факторы) / А. М. Тлиашинова // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, №28 (252). – С. 1924–1926.

109. Туксанова Д. И. Опыт применения антиоксиданта – рыбьего жира в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности у беременных с гестозами / Д. И. Туксанова, Л. В. Саркисова, М. Н. Негматуллаева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 4. – С. 40–41.

110. Тучак О. І. Зміни вільнорадикального окислення ліпідів, активності антиоксидантної системи, вміст оксиду азоту при йододефіцитному гіпотиреозі

/ О. І. Тучак, Н. М. Воронич-Семченко // *Фізіологічний журнал*. – 2008. – №1. – С. 54–57.

111. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей / Р. И. Шалина, О. Ш. Шаряпова, Ю. В. Выхристюк [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 43–48.

112. Фадеев В. В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова // *Проблемы эндокринологии*. – 2003. – Т.49, №2. – С. 23–31.

113. Чередниченко В. І. Вплив щитоподібної залози на репродуктивну функцію жінки / В. І. Чередниченко, Н. П. Гайдайчук, В. В. Вустенко // зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 178–179.

114. Черенько М. П. Погляди на сучасний стан тиреоїдних захворювань, принципи їх діагностики та лікування / М. П. Черенько // *Вісник наукових досліджень*. – 2001. – № 4. – С. 10–12.

115. Чухраева О. Н. Изменение тиреоидной гемодинамики при диффузных заболеваниях щитовидной железы / О. Н. Чухраева, С. Л. Жарский // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2006. – № 1. – С. 62–66.

116. Шалина Р. И. Гестоз. Современное состояние вопроса / Р. И. Шалина // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – №5. – С. 27–32.

117. Шехтман М. М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных / М. М. Шехтман, Т. М. Варламова, Г. М. Бурдули. – М.: Триада-Х, 2001. – 128 с.

118. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / С. E. Kleinrouweler, M. M. Wiegerinck, C. Ris-Stalpers [et al.] // *BJOG*. – 2012. – Vol. 119. – P. 778–787.

119. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy / E. Llurba, E. Gratacos, P. Martin-Gallan [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 37, № 4. – P. 557–570.

120. A comparison of visual analyses of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new national institute of child health and human development guidelines with computer analyses by an automated fetal heart rate monitoring system / L. Devoe, S. Golde, Y. Kilman [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2000. – Vol. 183(2) – P. 361–361.

121. Alfadda A. Preeclampsia-like syndrome that is associated with severe hypothyroidism in a 20-week pregnant woman / A. Alfadda, M. Tamilia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2004. – Vol. 191(5). – P. 1723–1724.

122. Analysis of antepartum fetal heart rate tracing by physician and computer / L. A. Bracero, D. Roshanfekar, D. W. Byrne // *Journal of Maternal Fetal Medicine.* – 2000. – Vol. 9(3). – P. 181–185.

123. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia / S. Verlohren, A. Galindo, D. Schlembach [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202(2). – 161.e1–161.e11.

124. A pre-eclamptic-like syndrome associated with hypothyroidism during pregnancy / S. Patel, S. Robinson, R. J. Bidgood [et al.] // *Quarterly Journal of Medicine.* – 1991. – Vol. 79 (289). – P. 435–441.

125. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects / D. Glinoeer, P. De Nayer, F. Delange [ et al. ] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 80, №1. – P. 258–269.

126. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis / A. Coomarasamy, S. Papaioannou, H. Gee, K. S. Khan // *Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 98 (5 Pt 1). – P. 861–866.

127. Assessment of changes in coagulation in parturients with pre-eclampsia using thromboelastography / S. K. Sharma, J. Philip, C. W. Whitten [et al.] // *Anesthesiology.* – 1999. – Vol. 90 (2). – P. 385–390.

128. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? / J. A. Penny, A. W. Halligan, A. H. Shennan [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 178. – P. 521–526.

129. Braekke K. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia / K. Braekke, N. K. Harsem, A. C. Staff // *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 60, № 5. – P. 560–564.

130. Barker D. J. Mothers, babies and disease in later life / D. J. Barker. – Edinburgh: Harcourt Brace & Co, 1998. – 375 p.

131. Brent G. A. Maternal thyroid function: Interpretation of thyroid function tests in pregnancy / G. A. Brent // *Clin Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 40. – P. 3–15.

132. Brown M. A. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy / M. A. Brown, M. L. Buddle // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 1995. – Vol. 35. – P. 366–369.

133. Brown M. A. The natural history of white coat hypertension during pregnancy / M. A. Brown, G. Mangos, G. Davis [et al.] // *BJOG.* – 2005. – Vol. 112. – P. 601–606.

134. Brunner C. Iron deficiency and iron deficiency anemia – symptoms and therapy / C. Brunner, W. A. Wuillemin // *Ther. Umsch.* – 2010. – Vol. 67, №5. – P. 219–223.

135. Busko M. (2013) Thyroid disease in pregnancy ups odds of complications. *Medscape*, June 06 (<http://www.medscape.com/viewarticle/805405>).

136. Cerebral oximetry assessed by near-infrared spectrometry during preeclampsia: an observational study: a preliminary study of the impact of magnesium sulfate administration / P. Guerci, F. Vial, J. Feugeas [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42. – P. 2379–2386.

137. Chandurkar V. Exacerbation of underlying hypothyroidism caused by proteinuria and induction of urinary thyroxine loss: case report and subsequent inves-

tigation / V. Chandurkar, J. Shik, E. Randell // *Endocrine Practice*. – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 97–103.

138. Clinical significance of serum sRAGE and esRAGE in women with normal pregnancy and preeclampsia / J. H. Kwon, Y. H. Kim, J. Y. Kwon [et al.] // *J Perinat Med*. – 2011. – Vol. 39 (5). – P. 507–513.

139. “Clinical perspective: is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?” / G. Morreale, De Escobar, M. J. Obregon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 3975–3987.

140. Comparative angioprotective effects of magnesium compounds / M. Kharitonova, I. Iezhitsa, A. Zheltova, A. Ozerov [et al.] // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 227–234.

141. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3-triiodothyronine in the protection of the fetal brain / R. Calvo, E. Jauniaux, B. Gulbis [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 889–899.

142. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia-eclampsia / M. Basbug, E. Aygen, M. Tayyar [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 551–555.

143. Critchley H. Pre-eclampsia / H. Critchley, A. Poston, J. Walker // RCOG Press, London. – 2003. – P. 189–207.

144. Diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia / American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Practice Bulletin – Vol. 99. – P. 159–167.

145. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy / The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2008. – Vol. 30, № 3. – Supplement 1. – P. 52.



146. Hershman J. M. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid / J. M. Hershman // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 249–265.

147. Hewitt B. G. A review of the obstetric and medical complications leading to the delivery of infants of very low birthweight / B. G. Hewitt, J. P. Newnham // *Med J Aust.* – 1988. – Vol. 149. – P. 234.

148. Home blood pressure measured telemetrically in hypertensive pregnant women / T. Denolle, J. L. Weber, C. Calvez [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2002. – Vol. 14. – P. 43 A.

149. Hypothyroxinemia in early pregnancy alters migration of cortical and hippocampal cells and results in neurological alterations of rat progeny. [27th Annual Meeting of the European Thyroid Association, Warsaw, Poland] / R. Lavado, E. Anso, M. Arufe [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 8.

150. Gärtner R. Thyroid disorders during pregnancy / R. Gärtner // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2009. – Vol. 134, №3. – P. 56–59.

151. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology / D. Glinoeer // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18, № 3. – P. 404–433.

152. Glinoeer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency / D. Glinoeer // *Clinical Obstetrics And Gynecology.* – 1997. – Vol. 40, № 1. – P. 102–116.

153. Glinoeer D. Maternal and neonatal thyroid function in mild iodine deficiency / D. Glinoeer // *Merck European Thyroid Symposium "The Thyroid and Iodine".* – Warsaw, 1996. – Vol. 129. – P. 42.

154. Grannum P. Placenta maternal studing in the prediction of fetal and neonatal outcomes / P. Grannum, P. Bernowitz, I. Hibbins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 133, №8. – P. 915–922.

155. Early pregnancy soluble E-selectin concentrations and risk of preeclampsia / D. M. Carty, L. A. Anderson, D. J. Freeman [et al.] // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 954–959.

156. Effect of the loading dose of magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) on the parameters of Doppler flow velocity in the uterine, umbilical and middle cerebral arteries in severe preeclampsia / A. S. Souza, M. M. Amorim, I. C. Coutinho [et al.] // *Hypertens.* – 2010. – Pregnancy 29. – P. 123–134.

157. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension / A. Benigni, G. Gregorini, T. Frusca [et al.] // *N Engl J Med.* – 1989. – Vol. 321 (6). – P. 357–362.

158. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy / Thomas F. Lüscher, Bax Jeroen, J. Bernard [et al.] // *European Heart Journal.* – 2011. – Vol. 32 (24). – P. 3147–3197.

159. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation / Yu CK, A. T. Pappageorghiou, M. Parra, R. Palma Dias [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 22 (3). – P. 233–239.

160. Fetal Tissues Are Exposed to Biologically Relevant Free Thyroxine Concentrations during Early Phases of Development / Rosa M. Calvo, Eric Jauniaux, Beatrice Gulbis [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2002. – Vol. 87 (4). – P. 1768–1777.

161. Fleming R. E. Cord serum ferritin levels, fetal iron status, and neurodevelopmental outcomes: correlations and confounding variables / R. E. Fleming // *J. Pediatr.* – 2002. – Vol. 140, № 2. – P. 145–148.

162. Kassie G. M. Maternal outcomes of magnesium sulphate and diazepam use in women with severe pre-eclampsia and eclampsia in Ethiopia / G. M. Kassie, D. Negussie, J. H. Ahmed // *Pharm. Pract. Granada.* – 2014. – Vol. 12. – P. 400.

163. Kinlay S. Endothelium-Derived Nitric Oxide Regulates Arterial Elasticity in Human Arteries in Vivo / S. Kinlay, M. A. Creager., M. Fucumuto // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 1049–1054.

164. Kostoglou-Athanassiou I. Hypothyroidism – new aspects of an old disease / I. Kostoglou-Athanassiou, K. Ntalles // *Hippokratia*. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 82–87.

165. Krassas G. E. Thyroid function and human reproductive health / G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinoeer [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2010. – Vol. 31, № 5. – P. 702–755.

166. Kumar A. Maternal thyroid hormonal status in preeclampsia / B. K. Ghosh, N. S. Murthy // *Indian J Med Sci.* – 2005. – Vol. 59 (2). – P. 57–63.

167. Lao T. T. Maternal thyroid hormones and outcome of pre-eclamptic pregnancies / T. T. Lao, R. K. H. Chin, R. Swaminathan [et al.] // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1990. – Vol. 97. – P. 71–74.

168. Late postpartum eclampsia revisited / S. L. Lubarsky, J. R. Barton, S. A. Friedman, S. Nasreddine [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1994. – Vol. 83. – P. 502–505.

169. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications / R. Negro, G. Formoso, T. Mangieri [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2006. – Vol. 91 (7). – P. 2587–2591.

170. Luscher T. F. Interaction between endothelium derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease / T. F. Luscher, C. H. Boulanger, Z. Yang [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 34, № 44. – P. 336–440.

171. Lyall F. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome / F. Lyall, F. S. C. Robson, J. N. Bulmer // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1046–1054.

172. Mansourian A. R. Thyroid function tests during first-trimester of pregnancy: a review of literature / A. R. Mansourian // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2010. – Vol. 13, № 14. – P. 664–673.

173. Milanesi A. Management of hypothyroidism in pregnancy / A. Milanesi, G. A. Brent // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* – 2011. – Vol. 18 (5). – P. 304–309.

174. Naljayan M. V. New developments in the pathogenesis of preeclampsia / M. V. Naljayan, S. A. Karumanchi // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20. – P. 265–270

175. Negro R. Thyroid disease in pregnancy / R. Negro, J. H. Mestman // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2011. – Vol. 25 (6). – P. 927–943.

176. Neonatal salvage by week's gestation in pregnancies complicated by HELLP syndrome / E. F. Magann, KG. Jr. Perry, S. P. Chauhan [et al.] // *J Soc Gynecol Investig.* – 1994. – Vol. 1. – P. 206–209.

177. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease / A. J. Wolfberg, A. Lee-Parritz, A. J. Peller [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2005. – Vol. 1. – P. 35–38.

178. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome / M. T. Sahu, V. Das, S. Mittal [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2010. – Vol. 281 (2). – P. 215–220.

179. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993 – 1997 and 2001 – 2005 / C. J. Berg, A. P. Mackay, C. Qin [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. – P. 1075–1081.

180. Oxidative stress, diet, and the etiology of preeclampsia / T. O. Scholl, M. Leskiw, X. Chen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81, № 6. – P. 1390–1396.

181. Pearce E. N. Iodine in pregnancy: is salt iodization enough? / E. N. Pearce // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 2466–2468.

182. Phelan J. P. The role of ultrasound assessment of amniotic fluid volumes in the management of the post date pregnancy / J. P. Phelan, S. Y. Yeh, L. D. Piatt [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 151. – P. 304–308.

183. Pijnenborg R. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies / R. Pijnenborg, L. Vercruysse, M. Hanssens // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27. – P. 939–958.

184. Porterfield S. P. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development – current perspectives / S. P. Porterfield, C. E. Hendrich // *Endocrine Re-views*. – 1993. – Vol. 14 (1). – P. 94–103.

185. Powe R. J. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease / R. J. Powe // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123 (24). – P. 2856–2869.

186. Pre-eclampsia / E. A. Steegers, P. von Dadelszen, J. J. Duvekot [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9741). – P. 631–644.

187. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units / B. M. Sibai, S. N. Caritis, E. Thom, M. Klebanoff [et al.] // *N Engl J Med*. – 1993. – Vol. 329 (17). – P. 1213–1218.

188. Raijmakers M. T. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials / M. T. Raijmakers, R. Dechend, L. Poston // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44, № 4. – P. 374–380.

189. Rao V. R. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester / V. R. Rao, A. Lakshmi, M. D. Sadhnani // *Indian. J. Med. Sci*. – 2008. – Vol. 62, № 9. – P. 357–361.

190. Reddy A. Antepartum high-frequency fetal heart rate sinusoidal rhythm: computerized detection and fetal anemia / A. Reddy, M. Moulden, C. W. Redman // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 200 (4). – P. 407.

191. Relation between birth weight and thyroid function in preeclampsia-eclampsia / E. Kaya, Y. Sahin, Z. Ozkececi [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 1994. – Vol. 37 (1). – P. 30–33.

192. Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyper- and hypothyroid rats / F. Vargas, R. Montes, J. M. Sabio [et al.] // *Gen Pharmacol*. – 1994. – Vol. 25. – P. 887–891.

193. Ronsmans C. Lancet Maternal Survival Series steering group Maternal mortality: who, when, where, and why / C. Ronsmans, W. J. Graham // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 1189–1200.

194. Saigal S. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood / S. Saigal, L. W. Doyle // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 261–269.
195. Sibai B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
196. Sibai B. M. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials / B. M. Sibai // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 48. – P. 478–488. 10.1097/01.grf.0000160314.59736.d2.
197. Sidani M. Preeclampsia, a new perspective / M. Sidani, S. M. Siddik-Sayyid // *M.E.J. Anesth.* – 2011. – Vol. 21 (2). – P. 207–215.
198. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / E. Van den Boogaard, R. Vissenberg, J. A. Land [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2011. – Vol. 17 (5). – P. 605–619.
199. Simone Y. Relation of blood viscosity to demographic and physiology variables and cardiovascular risk factors in apparently normal adults / Y. Simone // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81, № 1. – P. 107–117.
200. Smith R. A. Risk factors, prevention and treatment of hypertension in pregnancy / R. A. Smith, P. V. Baker // *Minerva. Gynecol.* – 2005. – Vol. 57, №4. – P. 379–388.
201. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? / M. S. Kramer, L. Séguin, J. Lydon [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 194–210. doi: 10.1046/j.1365-3016.2000.00266.x.
202. Spencer J. A. D. Antenatal cardiotocography / J. A. D. Spencer // Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1990. – P. 163–188.
203. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure / JN. Jr. Martin, B. D. Thigpen, R. C. Moore [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 105 – P. 246–254.
204. ST2 and IL-33 in Pregnancy and Pre-Eclampsia / I. Granne, J. H. Southcombe, J. V. Snider [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6 (9). – P. 244–263.

205. Subclinical hypothyroidism in pregnancy (demographic features of healthy pregnant women and women with hypertensive disorders during pregnancy) / The American College Of Obstetricians and Gynecologists. – 2007. – Committee opinion no. 381.

206. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, J. P. Kusanovic [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – P. 503.e1–503.12. 10.1016/j.ajog.2011.02.020.

207. The management of severe pre-eclampsia and eclampsia / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). – 2006. – Guideline №10 (A). – 61 p.

208. The effect of pre-eclampsia on thyroid gland function / L. J. Vojvodic, V. Sulovic, M. Pervulov [et al.] // *Srp Arh Celok Lek.* – 1993. – Vol. 121. – P. 4–7.

209. The reality of subclinical hypothyroidism in general practice / V. Cibbons, S. Lillis, J. Conaglen [et al.] // *J. Prim. Health Care.* – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 215–221.

210. Thyroid hormone alteration in pre-eclamptic women / B. Larijani, V. Marsoosi, S. Aghakhani, A. Moradi [et al.] // *Gynecological Endocrinology.* – 2004. – Vol. 18 (2). – P. 97–100.

211. Thyroid hormone variations in pre-eclampsia / F. Ramezani Tehrani, H. Pakniyat, A. Naji [et al.] // *The Journal of Qazvin University Of Medical Sciences.* – 2003. – Vol. 24 (1). – P. 18–23.

212. Thyroid disorders in pregnancy: frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women / M. Feki, S. Omar, O. Menif [et al.] // *Clinical Biochemistry.* – 2008. – Vol. 41 (12). – P. 927–931.

213. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia / F. Mecacci, E. Parretti, R. Cioni, [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2000. – Vol. 46 (1). – P. 39–50.

214. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life / T. Männistö, M. Väärasmäki, A. Pouta [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – Vol. 95 (3). – P. 1084–1094.

215. Thyroid function in patients with proteinuria / R. Gilles, Den Heijer, M. Ross [et al.] // *Netherlands Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 66 (11). – P. 483–485.

216. Tolino A. Thyroid hormones in the human pregnancy / A. Tolino, B. De Conciliis, U. Montemagno // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 1985. – Vol. 64 (7). – P. 557–559.

217. Tudela C. M. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes / C. M. Tudela, B. M. Casey, D. D. McIntire [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 983–988.

218. Vatten L. J. Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction / L. J. Vatten, B. O. Asvold, A. Eskild // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2012. – Vol. 91. – P. 1388–1394.

219. Wartosky L. Disease of thyroid / L. Wartosky, A. S. Fauci // *Harrison's Principles of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 14. – P. 2012–2019.

220. WHO, UNICEF, USAID, AED, UCDAVIS, IFPRI. Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part I: Definitions. – Geneva : WHO, 2008. – P. 3–4.

221. WHO. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers. – 3rd ed. – Geneva, 2007. – P. 1–98.

222. Wiwanitkit S. Low-dose aspirin and preeclampsia prevention / S. Wiwanitkit, V. Wiwanitkit // *J Postgrad Med*. – 2011. – Vol. 57 (4). – P. 350.

223. Xia Y. Receptor-activating autoantibodies and disease: preeclampsia and beyond / Y. Xia, R. E. Kellems // *Expert Rev Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 7 (5). – P. 659–674.



224. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia / V. D. Garovic, S. J. Wagner, S. T. Turner [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 320.e1–320.e7.