

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

ТИМКІВ ІГОР СТЕПАНОВИЧ

УДК: 618.3+616.441+616-036.21

**ВПЛИВ ТИРЕОЇДНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ВИНОШУВАННЯ
ВАГІТНОСТІ В УМОВАХ ЕНДЕМІЧНОЇ МІСЦЕВОСТІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ЛИЗИН Михайло Андрійович,
Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України,
професор кафедри акушерства та гінекології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **МАЛІЯР Василь Андрійович**
Ужгородський національний університет МОіН України, завідувач кафедри акушерства та
гінекології медичного факультету;

доктор медичних наук, професор **БЕСЕДІН Віктор Миколайович**
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач
кафедри акушерства та гінекології №1.

Захист дисертації відбудеться “19” жовтня 2007 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.02 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України за адресою 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України за адресою 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розіслано “14” вересня 2007 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент

В.О. Синицька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Стратегія перинатальної допомоги базується на принципі єдності здоров'я матері та дитини, а виношування вагітності та народження здорового потомства є однією з найважливіших медично-соціальних проблем. У сучасному акушерстві проблема невиношування вагітності залишається актуальною, оскільки за свідченнями різних авторів зустрічається у 10-30 % випадків (Г.А. Мельниченко, 1999; А.Г. Коломійцева, 1999; Е.В. Коханевич, 2001). Вважають, що невиношування вагітності спричинене взаємодією генетичного, інфекційного, імунологічного, гормонального та соціально-біологічного факторів. При цьому ендокринним причинам (патологія яєчників, щитоподібної залози, нейроендокринні синдроми) у цій структурі віддають провідне місце (F. Delange, 2001; Ю.П. Вдовиченко, 2002).

На Прикарпатті – регіоні йодної ендемії, особливого значення набуває проблема виношування вагітності на тлі патології щитоподібної залози, яка виявляється у 18,2 % випадків загрози переривання вагітності (Л.В. Калугіна, 2002; В.І. Паньків, 2005). Тиреоїдний статус суттєво відображається як на перебігу вагітності, характері пологової діяльності, лактації, так і на розвитку плода та новонародженого, відіграючи важливу роль у забезпеченні інтелектуального, фізичного та статевого розвитку дитини (D. Glinoe 2000; С.М. Геряк, 2001; Е.П. Касаткина, 2003). Незважаючи на проведення масової профілактики, вагітна жінка виявляється недостатньо забезпеченою цим мікроелементом, необхідним є індивідуальний підбір дози йодовмісного препарату, який має ґрунтуватись на показнику йодурії (Ю.Ю. Ломага, 2004; Л.А. Ткачук, 2004).

Враховуючи, що 5-8 % жінок репродуктивного віку є транзиторними носіями антитіл до тиреопероксидази, а серед жінок з невиношуванням вагітності ця частка складає до 30 %, крім того, вагітність підвищує ризик аутоімунного ураження щитоподібної залози як під час вагітності, так і після пологів, дискутується питання щодо застосування препаратів, які б пригнічували аутоімунний процес (В.В. Фадеєв, 2003; J.H. Lazarus, 2005). Наукові дослідження останніх років вказують на можливість використання з такою метою препаратів селену, який володіє потужними антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями (Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації, 2004).

Враховуючи важливість проблеми народження здорового потомства, актуальним є подальше поглиблене вивчення особливостей перебігу вагітності, йодного забезпечення в умовах природної нестачі йоду, розробка стандартів обстеження, що сприятиме індивідуальному підходу до визначення тактики лікування. В нашій країні не вивчалось питання щодо використання селену для корекції аутоімунної гестаційної дисфункції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана робота є

фрагментом комплексної наукової роботи кафедри акушерства та гінекології Івано-Франківського державного медичного університету “Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів прогнозування патологічних станів, запобігання, діагностики та лікування захворювань вагітних та жінок в інші періоди їхнього життя” (№ державної реєстрації 0104U008431), яка проводилась в рамках Національної програми “Репродуктивне здоров’я”. Автор є співвиконавцем зазначеної теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією АМН та МОЗ України “Акушерство та гінекологія” від 26 січня 2005 року (протокол №1).

Мета роботи: підвищити ефективність лікування хворих на загрозу переривання вагітності на тлі аутоімунної тиреопатії і природної нестачі йоду та розробити алгоритм тактики ведення таких вагітних з включенням препаратів йоду та селену.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати перебіг вагітності та пологів у жінок в ендемічному регіоні з нестачею йоду.
2. Вивчити особливості йодозабезпечення та тиреоїдного статусу у вагітних з загрозою переривання вагітності.
3. Вивчити стан плода і новонароджених у матерів, які проживають в умовах йододефіциту.
4. Встановити вплив підвищеного титру антитіл до тиреопероксидази у вагітних на гестацію, пологи та стан новонароджених дітей.
5. Дослідити ефективність застосування різних видів йодовмісних середників та селену у жінок з загрозою переривання вагітності в умовах природного йододефіциту.
6. На основі отриманих результатів розробити алгоритм тактики ведення вагітних при загрозі переривання вагітності за наявності підвищеного титру антитіл до тиреопероксидази та в умовах йодної ендемії.

Об’єкт дослідження: вагітність, пологи та стан новонароджених на тлі тиреоїдної дисфункції, спричиненої йододефіцитом та носійством антитіл до тиреопероксидази.

Предмет дослідження: йодне забезпечення, тиреоїдний статус, антитіла до тиреопероксидази, волюмометрія щитоподібної залози та неонатальна тиреоїдна функція новонароджених від матерів, які проживають в умовах йододефіциту.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження вагітних та новонароджених, гормональний (визначення рівня трийодтироніну, тироксину, тиреотропного гормону), імунологічний (визначення рівня антитіл до тиреопероксидази), біохімічний (визначення рівня екскреції йоду з сечею), інструментальний (ультразвукове дослідження), статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі порівняльної оцінки клінічних, гормональних, волюмометричних показників щитоподібної залози за умов застосування різних йодовмісних препаратів встановлено, що застосування недозованого препарату детермінує більшу частоту ускладнень вагітності та пологів.

Уперше встановлено, що збільшення дози препарату йоду до 250 мкг/добу у вагітних з помірним та легким йододефіцитом на тлі вживання 200 мкг/добу спричиняє очікуване зростання екскреції йоду з сечею, але не досягається вірогідного клінічного ефекту.

Вперше в Прикарпатському регіоні вивчено особливості гестації на тлі аутоімунної тиреопатії і природної нестачі йоду. Доведено, що підвищений рівень антитіл до тиреопероксидази є фактором високого ризику розвитку ускладнень вагітності, передчасних пологів, здоров'я новонародженого. На основі клінічних та лабораторних параметрів доведено ефективність використання селену для зменшення аутоімунної агресії, що в цілому підвищує ефективність терапії при невиношуванні вагітності.

Встановлено чинники, які підвищують ризик розвитку неонатального транзиторного гіпотиреозу у новонароджених: підвищений вміст антитіл до тиреопероксидази та застосування недозованого йодовмісного препарату.

Практичне значення одержаних результатів. За даними клінічного спостереження, вивчення показників йодного забезпечення, тиреоїдної функції відпрацьовано тактику обстеження та лікування вагітних жінок з загрозою переривання вагітності, які проживають в умовах дефіциту йоду. При цьому обґрунтовано доцільність застосування тільки чітко дозованого для щоденного прийому йодовмісного середника.

Розроблено алгоритм тактики ведення вагітних з загрозою переривання вагітності в умовах йодної ендемії. Рекомендовано всім жінкам з невиношуванням вагітності, які проживають в регіоні йододефіциту, проводити визначення тиреоїдного статусу з вивченням рівнів йодурії, трийодтироніну, тироксину, тиреотропного гормону, антитіл до тиреопероксидази та волюмометрії щитоподібної залози.

Апробовано і втілено в практику схему використання препарату селену ("Селен активний", виробництва "Еліт-Фарм", м. Дніпропетровськ, Україна) з метою корекції аутоімунної тиреопатії.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи відділень невиношування вагітності та акушерської патології міського пологового будинку м. Івано-Франківська, відділень патології вагітності та екстрагенітальної патології обласного перинатального центру (м. Івано-Франківськ), гінекологічного відділення Тисменицької міської лікарні.

Матеріали дисертації і методичні підходи використовуються при викладанні акушерства на кафедрі акушерства та гінекології, розділу перинатальної ендокринної патології на кафедрі ендокринології Івано-Франківського державного медичного університету, на кафедрі акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Представлені в роботі матеріали є особистим внеском здобувача. Планування та проведення всіх досліджень виконано за період з 2004 по 2007 рр. Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, огляд літературних джерел з

досліджуваної проблеми. Автором самостійно проаналізовано перебіг вагітності, пологів у жінок з загрозою раннього мимовільного викидня, які проживають в ендемічному регіоні. Дисертантом виконано комплексне клінічне дослідження, забір і підготовку біологічного матеріалу для лабораторних досліджень, вивчено гормональний тиреоїдний статус. Самостійно проведено лікування вагітних згідно з запропонованою схемою застосування препарату селену. Автор здійснив аналіз і статистичну обробку опрацьованих результатів дослідження, апробацію матеріалів дисертації та підготовку до друку наукових праць. Всі розділи дисертації написані здобувачем особисто. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати роботи доповідались та обговорювались на ювілейному 15-му з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Івано-Франківськ, 2005), II науково-практичній конференції з міжнародною участю “Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів” (Чернівці, 2005), XI Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Полтава, 2006), науково-практичній конференції молодих вчених “Медична наука: сучасні досягнення та інновації” (Харків, 2006), міжнародній студентській науковій конференції “Актуальні питання в сучасній медицині” (Харків, 2007), науково-практичній конференції молодих вчених та викладачів “Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини” (Суми, 2007), VII з'їзді ендокринологів (Київ, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, серед яких: 4 публікації у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, одна публікація за літературним оглядом і 6 тез доповідей на наукових форумах.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 162 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 119 сторінок). Робота складається з вступу, огляду літератури, опису об'єкту і методик дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних літературних джерел, який включає 274 роботи, та додатків. Результати дослідження подані в 27 таблицях, проілюстровані 23 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Івано-Франківського державного медичного університету на базі Івано-Франківського міського пологового будинку. Комісією з питань біоетики Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України (протокол №19/07 від 19.04.2007) не виявлено порушень етичних норм

при проведенні науково-дослідної роботи. Дослідження проводилось в чотири етапи. Первинний етап відбору вагітних проводився в стаціонарі міського пологового будинку під час лікування загрози переривання вагітності в I триместрі. Наступні два етапи (спостереження в II-III триместрах) проводились індивідуально: або в стаціонарних, або в поліклінічних умовах. Кінцевим етапом стала оцінка протікання пологів та стану новонародженого в пологовому відділенні.

Поділ на групи, здійснений за принципом використаного йодозамісного середника, не дозволив одержати “класичну” контрольну групу, в якій не використовується досліджуваний (в даному випадку – з вмістом йоду) препарат. Такий розподіл ґрунтувався на тому, що проведення досліджень з контрольною групою жінок, які б не одержували йод, має етичні обмеження. В процесі роботи сформовано чотири групи: I група – 30 жінок, які одержували 200 мкг “Йодиду-Фармак”, II група – 18 жінок з легким або помірним йододефіцитом, які одержували 250 мкг “Йодиду-Фармак”, III група – вагітні з підвищеним вмістом антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), які одержували 200 мкг “Йодиду-Фармак”, IV група (контрольна) – жінки, які одержували “Антиструмін” (1/2 таблетки один раз на два дні).

З когорти жінок з підвищеним рівнем АТ-ТПО нами було сформовано 2 підгрупи, одна з яких (група IIIА, n=20) одержувала стандартне лікування загрози переривання вагітності в I триместрі та 200 мкг “Йодиду-Фармак”, інша частина (група IIIБ, n=23) додатково отримувала селен за запропонованою нами схемою (препарат “Селен активний”, виробництва “Еліт-Фарм” (м. Дніпропетровськ, Україна): 1 таблетка (50 мкг селену) 2 рази на добу під час їди протягом 60 днів). Групу контролю склали жінки з нормальним вмістом АТ-ТПО (n=30), які одержували стандартну терапію. Повторні дослідження титру АТ-ТПО проводили в III триместрі вагітності.

Клінічне обстеження вагітної проводилось згідно “Нормативів надання медичної допомоги жіночому населенню за спеціальністю “Акушерство та гінекологія”, затверджених наказом МОЗ України №503 від 28.12.2002.

Пальпаторне обстеження ЩЗ здійснювали з оцінкою розмірів за класифікацією ВООЗ. Ультразвукове обстеження ЩЗ проводилось з допомогою апарату ультразвукового дослідження “Алока” з датчиком 7,5 МГц. Об’єм кожної частки розраховували за формулою: об’єм = (довжина × ширина × товщина) × 0,479 (см³), де 0,479 – коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. Нормальним вважали об’єм від 8 до 18 см³.

Усім обстеженим проводилось визначення концентрації йоду в разових порціях сечі за методом J. Dunn у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (керівник – доктор медичних наук В.І. Кравченко).

Для оцінки функціонального стану щитоподібної залози у вагітних імуноферментним

методом досліджували вміст гормонів у сироватці венозної крові: загальний трийодтиронін (T_3 , межі нормальних значень від 0,6 до 2,0 нмоль/л), загальний тироксин (T_4 , межі нормальних значень від 50 до 113 нмоль/л), тиреотропний гормон (ТТГ, межі нормальних значень від 0,4 до 5,9 мМОд/мл) – стандартними наборами фірми “DAI” (США). Визначення імуноферментним методом рівня АТ-ТПО у сироватці крові здійснювали за допомогою набору виробництва Organtec GmbH (Німеччина). Діапазон нормальних значень становив до 50 МО/мл, сумнівних – 50-100 МО/мл, підвищених – понад 100 МО/мл. Дослідження проводились в лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з використанням імуноферментного аналізатора StatFax 303 Plus виробництва фірми “Awareness Technology Inc.” (США).

Стан новонароджених оцінювали за методикою, запропонованою V. Arpag у 1952 році і прийнятою до використання у всьому світі згідно рекомендацій ВООЗ (1965).

Оцінка тиреоїдного статусу новонародженого проводилась шляхом визначення рівня ТТГ в плямі крові, яку забирали з п'ятки дитини та наносили на тест-смужку з фільтрувального паперу Schleicher набором для імуноферментного визначення неонатального тиреотропного гормону Neoscreen ELISA TSH. Забір капілярної крові відбувався на 4-5 добу життя у доношених новонароджених, на 7-10 – у недоношених. За норму брали показники ТТГ в межах до 5 МОД/л.

Лікування вагітних із загрозою переривання вагітності проводили згідно наказів МОЗ України №620 від 29.12.03. “Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні”, №582 від 15.12.03, №676 від 31.12.04. “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги”.

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності отриманих результатів дослідження на персональному комп'ютері “Sempron” із використанням пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.0. Обчислювали середню арифметичну величину (M), її похибку (m), медіану (Me), коефіцієнт кореляції (r), критерій вірогідності (t) і ступінь вірогідності (p) різниць результатів дослідження, який позначали p_{1-2} , p_{1-3} ... p_{3-4} при порівнянні даних між різними групами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Групу спостереження склали 120 вагітних (всі – жительки м. Івано-Франківська), які лікувалися з приводу загрози раннього мимовільного викидня у відділенні акушерської патології по невиношуванню вагітності Івано-Франківського міського пологового будинку. Середній вік вагітних склав $24,61 \pm 4,2$ роки. У вибірці переважали жінки віком від 21 до 30 років, які становили 70,0% випадків.

Серед обстежених вагітність була першою у 64 (53,33 %) жінок. Повторна вагітність

спостерігалась у 56 (46,67 %) жінок, з них попередні завершилися пологами і народженням дитини у 40 (33,33 %) випадках, з яких двічі – у 2 (1,66 %) жінок. В анамнезі у 16 (13,33 %) жінок виявлено спонтанні переривання вагітності (всі в першому триместрі), у 9 (7,5 %) з них – одноразово, у 5 (4,17 %) – двічі, у 2 (1,67 %) жінок – тричі.

Первинний відбір вагітних відбувався під час їх лікування з приводу загрози раннього мимовільного викидня. Привертає увагу низький відсоток жінок, у яких вказаний епізод загрози переривання вагітності був єдиним за всю вагітність: 56,67 %, 44,44 %, 25,58 % та 41,37 % у I-IV групах, відповідно. У 60,0 % випадків діагностовано кілька епізодів загрози переривання вагітності. Найчастіше це спостерігалось серед жінок з підвищеним титром АТ-ТПО. Кількість випадків у них зменшувалась по мірі прогресування вагітності та становила, відповідно за триместрами: один раз у 76,74 %, 51,16 % та 37,20 % жінок; двічі – у 13,95 %, 6,98 % та 16,28 % вагітних; тричі – у 9,30 %, 4,65 % та 4,65 % жінок.

Гестози I половини вагітності спостерігались у 17,5% випадків. Найбільш часто у вагітних в I половині вагітності виявляли блювоту I-II ступенів тяжкості: у 13,33 %, 11,11 %, 20,93 % та 17,23 % випадків, відповідно в I-IV групах (між всіма групами $p > 0,05$). Друга половина вагітності супроводжувалася гестозами у 36,67 % жінок. Гестаційні набряки мали місце у 16,67 %, 22,22 %, 20,93 % та 24,14 % жінок, відповідно у I, II, III та IV групах. Преєклампсію I ступеня діагностовано у 10,83 %, II ступеня – у 4,17 % жінок з усієї вибірки. В одній вагітній III групи встановлена преєклампсія III ступеня тяжкості.

Тиреоїдна дисфункція, яка існує у вагітних йододефіцитних регіонів, ініціює ендокринні та імунні зсуви, які призводять до розвитку фетоплацентарної недостатності. Кількість діагностованих випадків ФПН становила в I групі – 8 (26,67 %), в II групі – 7 (38,89 %), в III групі – 22 (51,16 %, $p_{3-1} < 0,05$), в IV – 8 (27,59 %, $p_{3-4} < 0,05$) випадків.

Передчасні пологи спостерігались у 14,28 % жінок. Привертає увагу, що у жінок з підвищеним титром АТ-ТПО ця частка складала 25,58 % ($p_{3-1} < 0,05$; $p_{3-2} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$). Серед екстрагенітальної патології у обстежених жінок найчастіше зустрічались патологія сечовивідних шляхів та анемія. Анемія вірогідно частіше у порівнянні з усіма іншими виявлялась у групі жінок з додатковим прийомом Йодиду-Фармак – у 12 (66,67 %) жінок, проти 10 (33,33 %; $p_{2-1} < 0,05$), 17 (39,53 %; $p_{2-3} < 0,05$) та 10 (34,48 %; $p_{2-4} < 0,05$) випадків у I, III та IV групах, відповідно.

Із ускладнень під час пологів в усіх групах найчастіше спостерігалось раннє відходження навколоплодових вод – від 41,38 % до 55,56 % випадків. Також досить часто мали місце первинна та вторинна слабкість пологових сил, найбільший відсоток таких пологів – у жінок III та IV груп (між всіма групами $p > 0,05$).

Як відомо, першим кроком до успіху в справі подолання дефіциту йоду є свідоме сприйняття того рівня небезпеки, який він спричиняє. Вагомим виявився той факт, що 75,0 %

обстежених вагітних були ознайомлені з даною проблемою до поступлення в стаціонар. З них 62 (51,67 %) жінки вперше почули про дефіцит йоду як санпросвітню інформацію або з телевізійної реклами йодовмісних препаратів, додатково з ними провели бесіду лікарі жіночої консультації. Решта жінок дізналися про необхідність додаткового вживання йоду в нашому регіоні після візиту до лікаря вже під час даної вагітності. Подальше розпитування показало, що з тих 62 жінок, які були ознайомлені з проблематикою, до настання вагітності лише 51,61 % цілеспрямовано користувалися йодованою сіллю, 17,74 % – вживали препарати йоду, 4,84 % – регулярно поповнювали раціон морепродуктами. Дуже насторожує той факт, що 25,0 % жінок не знали про існуючу проблему до настання вагітності і не були проінформовані в подальшому акушером-гінекологом, який проводив спостереження перебігу вагітності в жіночій консультації.

Проведене визначення екскреції йоду з сечею встановило той позитивний факт, що йододефіциту тяжкого ступеня не виявлено в жодній жінки, а загальна медіана йодурії для всієї вибірки склала 114,27 мкг/л, середні показники становили $120,60 \pm 19,14$ мкг/л. Слід відмітити, що показник загальної йодурії не відповідав нормативу для вагітних – рівень повинен перевищувати 150 мкг/л. У 15,84 % вагітних виявлено йододефіцит помірного ступеня тяжкості, а у 25,83 % – легкого.

Детальний аналіз йодозабезпечення в залежності від одержуваного препарату показав наявні відмінності, зокрема, достатнє йодозабезпечення спостерігалось у 67,03 % жінок, які одержували Фармак-Йодид та 31,03 % – у групі порівняння. Загальна медіана у групі, яка одержувала антиструмін, відповідала легкому йододефіциту і вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялась від групи з застосуванням Йодиду-Фармак: 75,62 мкг/л та 121,84 мкг/л, відповідно.

Привертає увагу той факт, що незважаючи на те, що всі обстежені вагітні приймали йодовмісний препарат, в обох групах були особи з помірним чи легким йододефіцитом. Проте серед жінок, які одержували антиструмін таких випадків було 27,59 % та 41,38 %, а в досліджуваній групі – тільки 8,79 % ($p > 0,05$) та 11,0 % ($p < 0,001$), відповідно. Це підтверджує існуючу думку, що препаратами вибору для йодопрофілактики є середники з чітким дозуванням для щоденного прийому, прикладом якого є Йодид-Фармак.

Оскільки у певної кількості жінок навіть на тлі прийому йодовмісного середника спостерігався легкий та помірний йододефіцит, нами проведено дослідження ефективності збільшення дози Йодиду-Фармак на 50 мкг/добу, що не суперечить сучасним тенденціям стосовно нормативів індивідуальної йодопрофілактики вагітних. Нами була виділена група з 18 жінок (всі – з нормальним вмістом АТ-ТПО), які надалі одержували 250 мкг Йодиду-Фармак. Вивчення показників екскреції йоду проводилось у них через 3 місяці прийому збільшеної дози препарату. На тлі підвищення дози препарату закономірно відбулось очікуване збільшення показників йодурії: загальна медіана у групі встановлена на рівні 102,98 мкг/л проти 50,24 мкг/л ($p < 0,05$) у I

триместрі.

Вивчення вмісту тиреоїдних гормонів у досліджуваній вибірці показало зростання рівня T_3 упродовж трьох триместрів, сягаючи максимальних значень (проте в межах норми) в I, III та IV групах. У III триместрі вірогідно ($p_{2-1}<0,001$; $p_{2-3}<0,01$; $p_{2-4}<0,001$) найнижчий показник T_3 встановлено у II групі – тільки $1,54\pm 0,03$ нмоль/л, що, очевидно, пов'язано з недостатнім йодозабезпеченням.

Оцінка вмісту T_4 виявила високі рівні гормону в усіх групах вже в I триместрі (показники становили від $87,24\pm 3,94$ нмоль/л до $93,23\pm 4,14$ нмоль/л). Надалі в I групі встановлено незначне зростання вмісту T_4 – з $87,24\pm 3,94$ нмоль/л до $90,6\pm 4,28$ нмоль/л ($p>0,05$). В інших трьох групах попри очікування приросту T_4 виявлено незначне ($p>0,05$) зменшення його вмісту, найбільш виражено у жінок II групи: з $93,23\pm 4,14$ нмоль/л до $90,34\pm 3,12$ нмоль/л. У III триместрі в усіх групах рівень T_4 закономірно зростав.

Необхідно відмітити, що під час вагітності критерієм оцінки тиреоїдного статусу є не власне рівень, якого сягає показник T_3 і T_4 , а приріст його за триместрами. Так, збільшення вмісту T_3 та T_4 в нормі повинно становити 30-50 % наприкінці другого триместру в порівнянні з початком гестації, приріст T_4 менше вказаного рівня називають “відносною гіпотироксинемією”.

Найнижчий приріст T_3 виявлено у групі жінок, які одержували антиструмін – на 19,51 % ($p<0,05$ у порівнянні з I триместром). Серед вагітних, які одержували Йодид-Фармак, відмічено вищі показники: 57,25 % ($p<0,001$), 32,7 % ($p<0,001$) та 27,9 % ($p<0,05$) у I-III групах, відповідно. Виявлено, що адекватного приросту T_4 за весь період гестації не відбулось в жодній групі. Низькі показники виявлено у II та IV групах: 7,26 % ($p>0,05$) та 12,31 % ($p<0,05$), відповідно. Дещо більше зростання спостерігалось у I та III групах – на 25,17 % ($p<0,01$) та 15,64 % ($p<0,01$). Таким чином, встановлено, що достатнього зростання рівнів T_3 та T_4 за період вагітності не було.

Зростання рівня ТТГ відображає потребу системи “мати-плід” в тиреоїдних гормонах. Підвищення вмісту тиреотропного гормону спостерігалось у всіх групах упродовж гестації: у I групі збільшення відбулось у 2,26 разів, у II та IV – у 1,32 рази, у III – у 1,71 рази.

Виявлення антитіл до тиреопероксидази у вагітних проводили у першому триместрі. Підвищений рівень АТ-ТПО встановлено у 43 (35,83 %) жінок, сумнівний – у 15 (12,5 %), нормальний – у 51,67 %. Встановити анамнестично чи були виявлені підвищені титри АТ-ТПО такими ж до вагітності неможливо, оскільки навіть якщо у певної частини 14 (11,67 %) проводилась оцінка функції щитоподібної залози, то вона полягала виключно у вивченні гормонального балансу.

Йодний дефіцит будь-якого ступеня тяжкості негативно впливає на тиреоїдну систему вагітної жінки, сприяє напруженню механізмів компенсації, гіперплазії тканини залози. Пальпація ЩЗ при первинному огляді дала змогу виявити її збільшення у 31 (25,83 %) особи, з них у 21

(17,5 %) жінки встановлено збільшення ЩЗ ІА, у 6 (5,0 %) – ІБ, у 4 (3,33 %) – ІІ ступенів. Ми розглядали всі ці випадки як варіант існуючого дифузного нетоксичного зобу (ДНЗ) до початку вагітності. Виявлене пальпаторно збільшення ЩЗ підтверджено даними розрахунків волюмометрії. Розподіл за групами показав найбільшу частку жінок з ДНЗ у групах з додатковою корекцією йододефіциту (33,33 %) та з підвищеним титром АТ-ТПО (27,91 %).

Проведене динамічне спостереження за тиреоїдним об'ємом виявило закономірне зростання ($p < 0,001$ у всіх групах) його упродовж гестації у всіх жінок. Встановлено, що існує закономірність величини приросту тиреоїдного об'єму: у вагітних з ДНЗ він був вірогідно ($p < 0,05$) більшим – $5,14 \pm 0,52 \text{ см}^3$ проти $3,52 \pm 0,62 \text{ см}^3$ у жінок з нормальними розмірами ЩЗ до початку вагітності. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$) у величині приросту тиреоїдного об'єму виявлено у ІІІ та ІV групах жінок у порівнянні з І групою з категорії вагітних з нормальним об'ємом ЩЗ до початку вагітності.

Аналіз показників волюмометрії без поділу за величиною ЩЗ до початку вагітності показав, що найвищим струмогенним ефектом, спричиняючи максимальні розміри залози, володіють такі фактори, як наявність підвищеного титру АТ-ТПО та прийом нечітко дозованого йодовмісного середника. Також встановлено, що приріст тиреоїдного об'єму за весь період вагітності становив в середньому $3,12 \pm 0,41 \text{ см}^3$ у першій групі ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$), $4,21 \pm 0,22 \text{ см}^3$ – у другій, $4,11 \pm 0,37 \text{ см}^3$ – у третій та $4,41 \pm 0,29 \text{ см}^3$ у четвертій групах. Згідно з цими розрахунками ми встановили, що додатковий прийом йоду пацієнтками ІІ групи не забезпечував достатнього ефекту щодо зменшення ризику гіперплазії тиреоїдної тканини. Очевидно, що таку групу пацієнтів необхідно розглядати як варіант “нейодогенного зобу”, який часто дискутується в літературі та пов'язується рядом авторів з поєднанням двох і більше гіпомікроелементозів (йоду і, наприклад, селену, міді чи цинку).

Логічним завершенням оцінки перебігу вагітності в регіоні йододефіциту стало вивчення кореляційних взаємозв'язків показників тиреоїдної функції та загальною частотою загроз переривання вагітності у кожній з груп. Для першої групи найбільш вагомими з вивчених факторів виявились рівень T_3 ($r = - 0,9$; $p < 0,01$), об'єм ЩЗ (для жінок з нормальним об'ємом ЩЗ до вагітності) ($r = - 0,9$; $p < 0,01$) та рівень ТТГ ($r = - 0,8$; $p < 0,05$).

У другій групі привернув увагу досить низький вплив на гестацію медіани йодурії ($r = - 0,56$; $p > 0,05$), що підтвердилось і нашими клінічними спостереженнями (на різні характеристики гестаційного процесу мало впливало зростання йодурії після збільшення дози препарату). Сильну кореляцію встановлено з показниками T_3 ($r = - 0,9$; $p < 0,01$) та волюмометрії ($r = - 0,82$, $p < 0,05$; $r = - 0,83$, $p < 0,05$, відповідно – у жінок з нормальною та збільшеною щитоподібною залозою).

Вивчення взаємозв'язку титру АТ-ТПО та частоти загроз переривання вагітності виявило

сильний прямий зв'язок ($r = 0,91$, $p < 0,01$) у жінок з підвищеним рівнем антитіл. На противагу цьому, у жінок I, II та IV груп, в яких встановлено нормальні або сумнівні рівні АТ-ТПО виявлений слабкий зворотний зв'язок ($r = -0,23$, $p > 0,05$; $r = -0,29$, $p > 0,05$; $r = -0,23$, $p > 0,05$, відповідно за групами).

Для перебігу вагітності у жінок III групи було характерним вагомий вплив всіх тиреоїдних параметрів. Так, виявлено сильну зворотну кореляцію між виношуванням вагітності та рівнем йодурії ($r = -0,65$, $p > 0,05$), рівнями T_3 , T_4 , ТТГ ($r = -0,9$, $p < 0,01$; $r = -0,9$, $p < 0,01$; $r = -0,7$, $p < 0,05$) та показниками волюмометрії ЩЗ ($r = -0,89$, $p < 0,01$; $r = -0,93$, $p < 0,01$). Такий виражений вплив усіх тиреоїдних маркерів тільки у цій групі наводить на думку, що найвагомим чинником впливу є той, який вирізняє групу з-поміж інших: наявність підвищеного титру АТ-ТПО.

Четверта група суттєво відрізнялась від інших сильним впливом рівня йодурії ($r = -0,91$, $p < 0,01$) та тиреоїдного об'єму ($r = -0,89$, $p < 0,05$; $r = -0,96$, $p < 0,01$).

Вагітність 120 жінок групи спостереження завершилась народженням 119 дітей (63 дівчинки та 56 хлопчиків), в одному випадку мало місце мертвонародження. Групи спостереження дітей, відповідали групам матерів відповідно до способу корекції йододефіциту та наявності підвищеного вмісту АТ-ТПО.

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар виявила вірогідно ($p_{3-1} < 0,001$, $p_{3-2} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,001$) нижчі показники у новонароджених від матерів з підвищеним рівнем АТ-ТПО.

Враховуючи вплив тиреоїдних гормонів на обмінно-трофічну функцію плаценти, зниження їх рівня призводить до порушення росту та розвитку основних систем плода, що проявляється гіпотрофією та затримкою його розвитку. У 17 (14,29 %) немовлят діагностовано затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР): у 3 (10,0 %) з I групи, у 2 (11,11 %) з II, у 9 (21,42 %) з III та у 2 (6,89 %) з IV груп ($p_{1-3} < 0,05$, в інших випадках - $p > 0,05$). У більшості дітей була гіпотрофія I ступеня; у чотирьох дітей (по одному випадку у I та II групах, 2 випадки у III групі) – гіпотрофія II ступеня.

Найбільш небезпечним проявом антенатального йододефіциту плода є патологія ЦНС. Перинатальне ураження ЦНС діагностовано у значної частини новонароджених: у 4 (13,33 %), 3 (16,67 %), 5 (14,29) та 5 (17,24 %) немовлят, відповідно у I-IV групах. Дистрес новонароджених констатовано у одній дитини в першій (3,33 %) та четвертій (3,45 %) групах, та двох – у третій (4,76 %).

Вміст ТТГ вважається визначальним в оцінці тиреоїдного статусу немовлят. Інтерпретація його рівня у новонародженого залишається дискусійним питанням. Прийнято вважати, що починаючи з 4-6 діб вміст ТТГ мав би бути не вище 5 мМод/мл, рівень 5-20 мМод/мл трактується як гранично нормальний. Вміст вище 20 мМод/мл розцінюють як неонатальний транзиторний гіпотиреоз, який однозначно трактують як вроджений гіпотиреоз тільки при гіпертиреотропіемії

вище 50 мМод/мл.

У нашому дослідженні у 83,19 % дітей виявлено нормальний рівень ТТГ. Підвищення його рівня від 5 до 20 мМод/мл мало місце у 17 (14,86 %) новонароджених. Спостерігалось 3 (2,52 %) випадки неонатального транзиторного гіпотиреозу.

Розподіл за групами показав, що у I-ій з них виявилось максимальна кількість дітей з нормальним вмістом ТТГ – 93,33 %, значно менше в II та IV – 83,33 % та 86,21 %, найменше – 73,81 % – серед новонароджених від матерів з підвищеним тиром АТ-ТПО ($p_{3-1} < 0,05$, в інших випадках $p > 0,05$). Наявність АТ-ТПО та застосування недозованого йодовмісного препарату супроводжувалися зсувом вмісту ТТГ в бік більш високих значень. Третя група була єдиною групою, в якій параметри вмісту ТТГ досягали рівня, притаманного для неонатального транзиторного гіпотиреозу.

Існує багато клінічних ознак, за якими можна вчасно запідозрити вроджену гіпофункцію ЩЗ. За нашими даними такими маркерами слід вважати м'язову гіпотрофію, повільне заживання пупкової ранки, лущення та сухість шкіри, відкрите заднє тім'ячко, пізнє відходження меконію.

Проведене визначення маси тіла новонароджених показало, що середні показники у групах суттєвих відмінностей не мали. Довжина тіла новонароджених була закономірно вищою серед хлопчиків і коливалась в усіх підгрупах від $49,16 \pm 1,71$ см до $50,4 \pm 1,08$ см. Найнижчі показники маси тіла виявлено у новонароджених дівчаток II, III та IV груп: $3162,5 \pm 344,9$ г, $3154,7 \pm 258,7$ г та $3110,7 \pm 263,8$ г, відповідно ($p > 0,05$ між всіма групами). Обчислення масо-ростового коефіцієнта виявило нижчі показники у дівчаток, яке узгоджується з тим, що гіпотиреоїдні стани частіше зустрічаються у дівчаток (співвідношення 2:1), а в дорослій популяції існує значне переважання тиреоїдної патології серед жінок.

Фізіологічне зниження маси тіла понад 10 % та сповільнення відновлення втраченої маси тіла є показниками недосконалості адаптивних механізмів і характеризують приховану тиреоїдну дисфункцію. В першій групі немовлят втрата маси тіла більше, ніж на 10 % спостерігалась у 6 (20,0 %) дітей, в другій – у 4 (22,22 %), в третій – у 17 (40,47 %), в четвертій – у 5 (17,24 %) новонароджених ($p_{3-1} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$, у інших випадках – $p > 0,05$).

Корекція вмісту антитіл до тиреопероксидази під час вагітності направлена на запобігання спонтанного переривання вагітності, забезпечення нормальної гестації та народження здорової дитини. Аналіз літературних джерел свідчить про відсутність єдиних підходів, стандартів патогенетичного впливу на аутоімунні процеси в щитовидній залозі. Європейська тиреоїдна асоціація у 2004 році представила дослідження щодо застосування препаратів селену при аутоімунних тиреопатіях.

Проведена комплексна терапія з включенням селену в цілому позитивно впливала на перебіг вагітності. Аналіз кількості випадків загроз переривання вагітності у кожної з жінок за

весь період гестації показав суттєву позитивну різницю при застосуванні селену. Застосування селену не чинило вираженого впливу на наявність чи важкість перебігу гестозів I та II половин вагітності, частоту пологорозршення шляхом кесаревого розтину.

Слід окремо відмітити той факт, що використання селену дозволило вірогідно ($p < 0,05$) зменшити кількість передчасних пологів серед жінок з підвищеним титром АТ-ТПО: це спостерігалось у 8 (40,0 %) жінок групи IIIA та 3 (13,04 %) жінок групи IIIB.

Аналіз випадків ускладнень пологів продемонстрував, що за умов використання селену у 2 рази рідше ($p < 0,05$) зустрічалось раннє відходження навколоплодових вод, у 1,5 рази ($p > 0,05$) – вторинна слабкість пологових сил.

Вивчення впливу комплексної терапії з використанням селену на рівень антитіл до тиреопероксидази показало, що у контрольній групі відбулось помірне зростання до III триместру рівня АТ-ТПО (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив комплексної терапії на рівень антитіл до тиреопероксидази під час вагітності, МО/мл

Період вагітності	Контрольна група, n=30	Група без застосування селену, n=20	Група з застосуванням селену, n=23
I триместр	21,7±2,39	115,22±3,44	116,23±2,96
III триместр	22,75±1,94	122,56±2,57 $p_1 > 0,05$	71,31±2,83 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

- Примітки: 1. p_1 – вірогідність різниці до і після лікування у відповідних групах;
2. p_2 – вірогідність різниці у групах IIIA та IIIB після лікування.

Така ж закономірність відмічалась і у групі IIIA: з 115,22±3,44 МО/мл рівень АТ-ТПО підвищився до 122,56±2,57 МО/мл, що демонструє наростання імунної дисфункції до завершення вагітності. У групі, яка отримувала селен, досягнуто вірогідно значимого ($p < 0,001$) зниження титру антитіл до початку III триместру.

Об'єктивно відображали ефективність застосування селену в комплексній терапії невиношування вагітності показники гормонального фону. Аналіз динаміки T_3 встановив зростання його рівня упродовж вагітності у всіх групах і виявив значно вищі показники вказаного параметра у групі IIIB у порівнянні з групою IIIA: 1,86±0,06 нмоль/л та 1,79±0,09 нмоль/л, відповідно, проти 1,95±0,09 нмоль/л у групі контролю.

При визначенні вмісту T_4 упродовж трьох триместрів встановлено, що використання селену

дозволило досягнути більш високих значень тироксину, проте очікуваного нівелювання гормонального спаду у II триместрі не відбулося.

Якщо розглянути доцільність використання селену у жінок з аутоімунною тиреопатією щодо показників волюмометрії, то бачимо, що його застосування дозволило досягти меншого ($p < 0,05$) тиреоїдного приросту: на 23,25 % у групі з застосуванням селену проти 26,77 % у групі з стандартним лікуванням.

Оцінка стану новонароджених показала, що вчасна корекція аутоімунної агресії опосередковано впливає і на адаптаційні здатності немовлят. Застосування селену дало змогу оптимізувати стан новонароджених від матерів-носіїв високих титрів АТ-ТПО. Так, оцінка за стандартною шкалою Апгар на 1-ій і 5-ій хвилині була значно вищою у групі ШБ – $6,45 \pm 0,14$ та $7,35 \pm 0,25$ балів, ніж у групі ША – $7,39 \pm 0,16$ та $7,61 \pm 0,26$ балів.

Комплексне лікування суттєво знизило показник ЗВУР: 8,7 % у групі ШБ проти 26,31 % у групі з традиційною терапією ($p > 0,05$).

При оцінці тиреоїдного статусу новонародженого встановлено, що відсоток нормальних значень ТТГ становив 73,68 % і 73,91 % у групах ША та ШБ проти 93,33 % у групі контролю. Збільшення ТТГ вище 5 мМод/мл спостерігалось у 26,32 % немовлят групи ША та 26,09 % – групи ШБ, проте застосування селену спричинило меншу частку новонароджених з вмістом ТТГ більше 20 мМод/мл – 10,53 % у групі А та 4,35 % у групі Б ($p > 0,05$).

Отже, встановлене нами вірогідно значиме зменшення рівня антитілоутворення під дією використаного препарату та одержані клінічні показники свідчать про ефективність застосування селену для корекції гестаційної імунної дисфункції. Корегуючи тиреоїдну функцію вагітної жінки, селен також опосередковано сприяв покращенню основних параметрів новонародженої дитини.

На основі проведеного дослідження нами розроблено алгоритм тактики ведення вагітності за умов йододефіциту та аутоімунної тиреопатії (рис. 1). У процесі динамічного спостереження у всіх випадках загрози раннього мимовільного викидня обов'язковим є вивчення тиреоїдного статусу. Виявлення патології ЩЗ потребує нагляду ендокринолога. При рівнях АТ-ТПО до 100 Мо/мл використовуються тільки чітко дозовані йодовмісні препарати, якщо вміст антитіл перевищує 100 Мо/мл, вагітні потребують призначення селену. Категоріям жінок з сумнівним (50-100 Мо/мл) та підвищеним (>100 Мо/мл) вмістом АТ-ТПО необхідно контролювати їх вміст через 6 місяців після пологів, оскільки у 50 % жінок існує ризик післяпологового тиреоїдиту, у 2/3 з них, як наслідок, гіпотиреозу. Незалежно від тиреоїдного статусу, рівня АТ-ТПО матері, яка проживає в умовах природної ендемії, обов'язковим є визначення ТТГ у новонароджених.

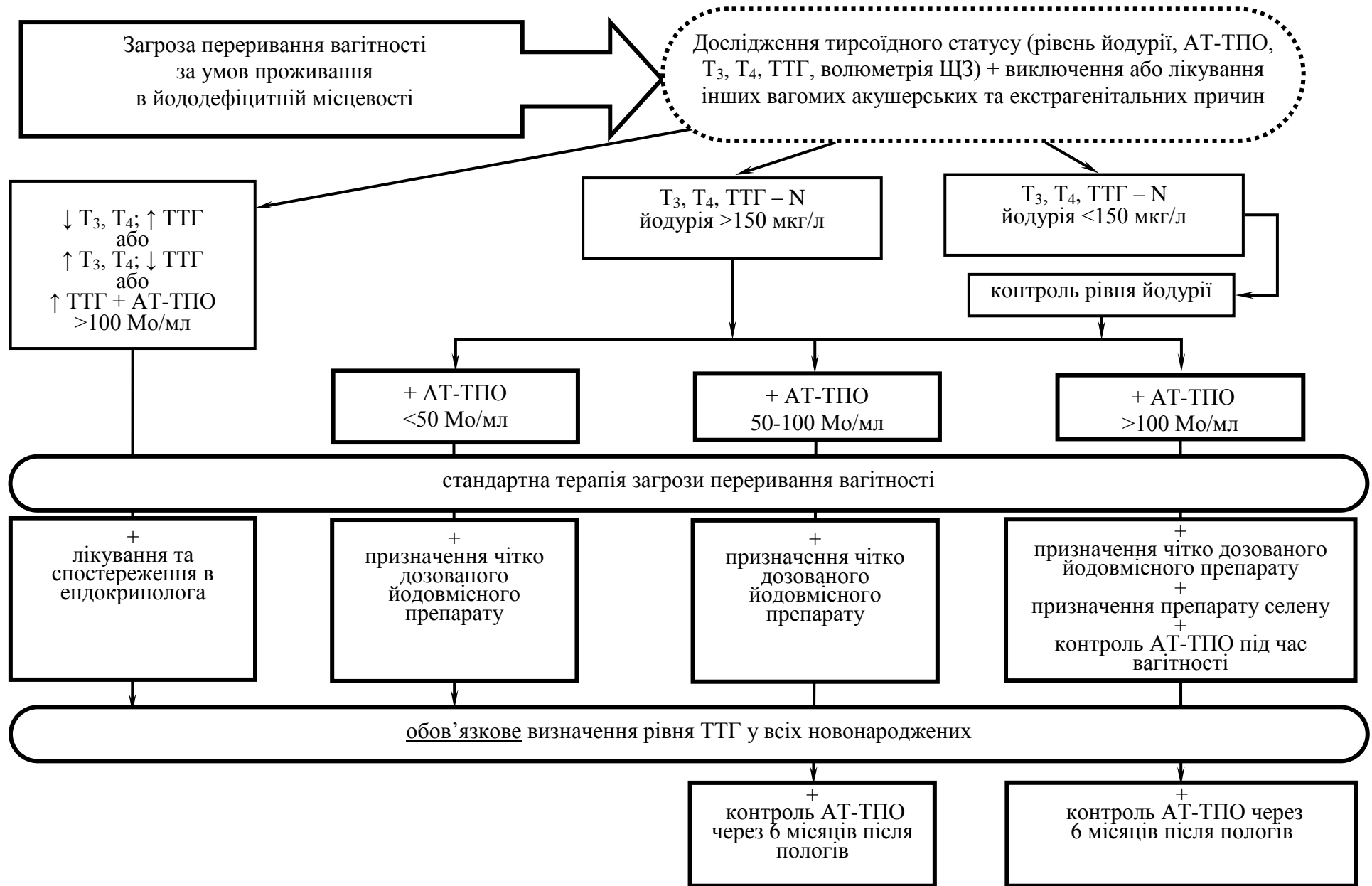


Рис. 1. Алгоритм тактики спостереження вагітності у жінок з загрозою раннього мимовільного викидня, які проживають в умовах природного йододефіциту

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення наукової задачі, суть якої полягає в удосконаленні тактики ведення вагітних з загрозою переривання вагітності на тлі аутоімунної тиреопатії та в умовах природної нестачі йоду за даними клініко-параклінічного, імунологічного, гормонального і ультразвукового досліджень й обґрунтовано використання в комплексній терапії чітко дозованого йодовмісного препарату і селену.

1. Встановлено, що в умовах природного йододефіциту вагітність у 60,0 % жінок з загрозою раннього мимовільного викидня супроводжувалась повторними епізодами загрози переривання вагітності.
2. На основі вивчення інтегрального показника йодозабезпечення – медіани йодурії – виявлено, що загальна медіана у обстежених жінок становила 114,2 мкг/л (з середнім значенням $120,60 \pm 19,14$ мкг/л), що є нижче за необхідну величину для вагітних. Порівняльний аналіз різних йодовмісних препаратів встановив, що більш оптимальним щодо рівномірного і достатнього йодозабезпечення є прийом Йодиду-Фармак в дозі 200 мкг на добу.
3. Для здоров'я новонародженої дитини прогностично несприятливим є наявність у матері підвищеного титру антитіл до тиреопероксидази на тлі йододефіциту. Це спричиняє вірогідно нижчі показники за шкалою Апгар, більш високу частоту затримки внутрішньоутробного розвитку, а за рахунок зниження анаболічних процесів плода спричиняє більш виражену фізіологічну втрату маси тіла після народження. Дослідження рівня тиреотропного гормону новонароджених, виявило сумнівні і підвищені титри гормону у 20 (16,8 %) дітей від матерів, які проживали в умовах йододефіциту.
4. У 35,8 % вагітних з загрозою раннього мимовільного викидня виявлено підвищений (>100 МО/мл) вміст антитіл до тиреопероксидази на тлі нормального тиреоїдного статусу. Наявність підвищеного титру антитіл супроводжувалась вірогідним зростанням частоти передчасних пологів.
5. Під впливом препарату селену встановлено вірогідне зменшення рівня антитіл до тиреопероксидази, яке супроводжувалась оптимізацією перебігу вагітності, зменшенням кількості передчасних пологів. Корегуючи тиреоїдну функцію вагітної жінки, селен також опосередковано сприяв зменшенню частки немовлят з гіпертиреотропінемією вище 20 мМОд/мл.
6. Використання селену (препарат “Селен активний”, виробництва “Еліт-Фарм”) і чітко дозованого йодовмісного середника (“Йодид-Фармак”, виробництва “Фармак”) у комплексній терапії невиношування у вагітних з аутоімунною тиреопатією на тлі природної нестачі йоду

усуває дефіцит мікроелемента і знижує рівень антитіл до тиреопероксидази, що позитивно впливає на перебіг вагітності, пологів та стан плода і новонародженого.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Лікарям акушерам-гінекологам на всіх рівнях перинатальної допомоги слід підвищити рівень та вмотивованість просвітньої роботи, оскільки встановлено непоінформованість 25,0 % жінок щодо потреби в корекції йододефіциту під час вагітності, а легкий та помірний йододефіцит на тлі прийому йодовмісного препарату свідчить про нерегулярність прийому середників.
2. Препаратом вибору для корекції гіпомікроелементозу слід вважати середники з чітким стандартним дозуванням йоду. Повністю відповідає таким вимогам препарат Йодид-Фармак у дозі 200 мкг/добу.
3. Комплекс досліджень при невиношуванні вагітності за умов проживання вагітної в ендемічній по йоду місцевості повинен включати вивчення тиреоїдного статусу (рівні екскреції йоду з сечею, тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину), вмісту антитіл до тиреопероксидази та проведення волюмометрії щитоподібної залози.
4. Вагітним з рівнем антитіл до тиреопероксидази вище 100 МО/мл показано застосування препарату селену в дозі 50 мкг селену 2 рази на добу під час їди протягом 60 днів для корекції аутоімунної тиреопатії.
5. За умов природного йододефіциту та при наявності аутоімунної тиреопатії у матері слід вважати обов'язковим для всіх новонароджених скринінговий тест на рівень тиреотропного гормону. Термін проведення дослідження – не раніше 4-5 доби.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Тимків І.С. Особливості тиреоїдної функції у жінок з загрозою переривання вагітності в I та II триместрах в умовах ендемічної місцевості // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т.10, №2. – С.74-76.
2. Тимків І.С. Корекція гестаційної аутоімунної тиреопатії із застосуванням селену // Вісник наукових досліджень. – 2006. – №4. – С.44-46.
3. Тимків І.С. Вплив виду йодовмісного середника та наявності антитіл до пероксидази тиреоцитів на перебіг вагітності та пологів // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т.13, №4.

– С.87-90.

4. Тимків І.С. Вплив йододефіциту і способу його корекції та підвищеного рівня антитіл до тиреопероксидази у матерів на тиреоїдний статус новонароджених // Архів клінічної медицини. – 2007. – №1. – С.44-46.
5. Боцюрко В.І., Тимків І.С., Скрипник Н.В. Проблема йодного дефіциту та його подолання на Прикарпатті // Проблеми ендокринної патології. – 2006. – №3. – С.84-87. (Здобувачем проведено літературний пошук і підготовка статті).
6. Бабенко І.Г., Попович Л.В., Скрипник Н.В., Тимків І.С., Костіцька І.О. Аналіз функціонального стану щитовидної залози у популяції вагітних жінок за умов йодної недостатності // Матер. ювілейного 15-го з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. – Івано-Франківськ, 2005. – С.181. (Здобувачем проведено аналіз історій хвороб пацієнтів, статистичну обробку результатів і інтерпретацію отриманих даних).
7. Тимків І.С. Перебіг вагітності та пологів у жінок з підвищеним титром антитіл до пероксидази тиреоцитів // Матер. наук.-практ. конфер. молодих вчених “Медична наука: сучасні досягнення та інновації”. – Харків, 2006. – С.67.
8. Лизин М.А., Тимків І.С. Підходи до вибору препарату для корекції йододефіциту у вагітних в умовах ендемії // Матер. XI Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. – Полтава, 2006. – С.227. (Здобувачем самостійно обрано тему дослідження, зібрано клінічний матеріал, проведена статистична обробка результатів, зроблені узагальнення та висновки).
9. Тимків І.С. Оцінка тиреоїдної функції вагітних в ендемічній місцевості // Матер. міжнар. студентської наукової конференції “Актуальні питання в сучасній медицині”. – Харків, 2007 – С.136-137.
10. Тимків І.С. Клінічні ознаки транзиторної неонатальної гіпертиреотропіємії // Матер. наук.-практ. конфер. молодих вчених, лікарів та викладачів “Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини”. – Суми, 2007. – С.19.
11. Лизин М.А., Тимків І.С. Особливості гестації у вагітних з підвищеним титром антитіл до пероксидази тиреоцитів // Матер. VII з'їзду ендокринологів України. – Київ, 2007. – С.154. (Здобувачем самостійно зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка результатів, зроблені узагальнення та висновки).

АНОТАЦІЯ

Тимків І.С. Вплив тиреоїдної дисфункції на виношування вагітності в умовах ендемічної місцевості. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, 2007.

Дисертація присвячена питанням перебігу вагітності та пологів, стану новонароджених у жінок, які проживають в умовах йододефіциту та є носіями підвищеного титру антитіл до тиреопероксидази. Встановлено, що застосування недозованого йодовмісного середника для корекції гіпомікроелементозу та аутоімунна тиреопатія детермінують більш тяжкий перебіг вагітності, передчасні пологи, ускладнення пологів, збільшують частоту неонатального транзиторного гіпотиреозу.

Запропоновано алгоритм тактики ведення вагітності в умовах йододефіциту та за наявності аутоімунної тиреопатії. Доведено необхідність диференційованого підходу до вибору дози йодовмісного середника, яка має базуватись на величині екскреції йоду з сечею. Обґрунтовано доцільність застосування селену як доповнення до базової терапії загрози мимовільного викидня у жінок-носійв підвищеного рівня антитіл до тиреопероксидази.

Ключові слова: вагітність, тиреоїдний статус, антитіла до тиреопероксидази, йододефіцит, йодовмісні препарати.

АННОТАЦІЯ

Тымкив И.С. Влияние тиреоидной дисфункции на вынашивание беременности в условиях эндемической местности. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, 2007.

Группу наблюдения составили 120 беременных женщин, проживающих в условиях йоддефицита, с угрозой прерывания беременности в I триместре. Средний возраст женщин составил $24,61 \pm 4,2$ года.

Результаты комплексного обследования беременных в условиях эндемической местности свидетельствуют, что гипомикроэлементоз отрицательно влияет на течение беременности, родов и внутриутробное состояние плода. У 60,0 % женщин диагностировано несколько эпизодов угрозы прерывания беременности, чаще других это наблюдалось среди женщин с повышенным титром антител к тиреопероксидазе. В этой же группе наблюдался самый высокий показатель преждевременных родов – 25,58 %.

Установлено, что 25,0 % женщин не знали о существующей проблеме йоддефицита до наступления беременности и не были проинформированы в последующем акушером-гинекологом, который проводил наблюдение пациенток в женской консультации.

Исследование йодурии установило, что йоддефицита тяжелой степени не наблюдалось, а общая медиана для всей совокупности составила 114,27 мкг/л. Анализ в зависимости от использованного препарата продемонстрировал отличия: общая медиана в группе, которая получала антиструмин, соответствовала легкому йоддефициту. Это свидетельствует в пользу ежедневного применения препаратов с точной дозировкой йода. У женщин с легким и умеренным йоддефицитом доза Йодид-Фармак была увеличена до 250 мкг/сутки, что закономерно повысило показатели йодурии через 3 месяца.

Прирост уровней трийодтиронина и тироксина в течении гестации был недостаточным. Установлено, что существует закономерность показателя прироста тиреоидного объема: у беременных с диффузным нетоксическим зобом он был достоверно ($p < 0,05$) выше – $5,14 \pm 0,52 \text{ см}^3$ в сравнении с $3,52 \pm 0,62 \text{ см}^3$ у женщин с нормальными размерами ЩЗ до беременности. Наибольшим зобогенным эффектом обладали наличие повышенного титра антител к тиреопероксидазе и прием нечетко дозированного препарата.

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар установила, что ее показатели достоверно ниже ($p < 0,05$) у детей от матерей с повышенным титром антител к тиреопероксидазе. У 17 (14,29 %) новорожденных диагностировано задержку внутриутробного развития.

Уровень тиреотропного гормона считается интегральным показателем тиреоидного статуса младенцев. В проведенном исследовании у 83,19 % детей выявлено нормальный уровень тиреотропного гормона, повышение уровня от 5 до 20 мМод/мл имело место у 17 (14,86 %) новорожденных. Наблюдалось 3 (2,52 %) случая неонатального транзиторного гипотиреоза.

Коррекция титра антител к тиреопероксидазе во время беременности направлена на предотвращение спонтанного прерывания беременности, обеспечение нормального течения гестационного процесса и рождения здорового ребенка.

Установленное нами достоверно значимое ($p < 0,001$) уменьшение уровня антител к тиреопероксидазе под воздействием препарата селена и полученные клинические данные свидетельствуют об эффективности применения селена для коррекции гестационной аутоиммунной дисфункции, вследствие чего улучшались основные параметры новорожденного ребенка.

На основе проведенного исследования разработан алгоритм тактики ведения беременности в условиях йоддефицита и при наличии аутоиммунной тиреопатии.

Ключевые слова: беременность, тиреоидный статус, антитела к тиреопероксидазе, йоддефицит, препараты йода.

ANNOTATION**Tymkiv I.S. Thyroid Dysfunction Influence on Pregnancy Course in the Conditions of Endemic Locality. – Manuscript**

Theses for medical sciences candidate scientific degree, specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology.

Ternopil State Medical University Named after Horbachevsky, Ternopil, 2007.

The dissertation deals with the problem of pregnancy course and parturition, state of newborns in women living in the conditions of iodine deficiency and being carriers of the increased antibodies level to peroxidase thyrocytes. It has been established that the use of undosed iodine preparation for hypomicroelementosis correction and autoimmune thyreopathy determinate more difficult pregnancy course, premature parturition, complications of parturition, increase neonatal transient hypothyroidism incidence.

The algorithm of antenatal care tactics in the conditions of iodine deficiency and autoimmune thyreopathy presence has been suggested. The necessity of differential approach to the choice of iodine preparation dose, which must be based on the index of excretion of iodine with urine, has been proved. Expedient use of selenium as supplement to the base therapy of threatened abortion in women with the increased level of antibodies to peroxidase thyrocytes has been substantiated.

Key words: pregnancy, thyroid status, antibodies to peroxidase thyrocytes, iodine deficiency, iodine preparations.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ-ТПО	-	антитіла до тиреопероксидази
ДНЗ	-	дифузний нетоксичний зоб
T ₃	-	трийодтиронін
T ₄	-	тироксин
ТТГ	-	тиреотропний гормон
ФПН	-	фетоплацентарна недостатність
ЩЗ	-	щитоподібна залоза