

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

УДК 618.3/.5-008-06-084-085:546.15

Мацынин Александр Николаевич

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТАЦИОННЫХ
И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН,
ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ ПРИРОДНОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Чурилов Андрей Викторович

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01,
к. м. н. Вустенко В.В.

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	18
1.1. Йодный дефицит и связанные с ним патологические состояния.....	18
1.2. Физиологическая роль щитовидной железы и особенности ее функционирования во время гестации в норме и при йодном дефиците.....	25
1.3. Влияние йодного дефицита на течение и исход беременности, современные представления о механизмах развития гестационных и перинатальных осложнений.....	34
1.4. Профилактика йодного дефицита и связанных с ним гестационных и перинатальных осложнений у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита.....	43
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1. Методология исследования.....	50
2.2. Методы исследования.....	57
2.3. Оценка репрезентативности выборки к генеральной совокупности.....	66
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЙОДНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ С ТЕЧЕНИЕМ ГЕСТАЦИИ И ЕЕ ИСХОДОМ.....	69
3.1. Анализ эффективности йодной профилактики беременных, проживающих в Донецком регионе.....	69
3.2. Статистический анализ анамнеза, течения гестации, родов и послеродового периода у женщин, имеющих йодный дефицит во время беременности.....	76
ГЛАВА 4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ.....	86
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ЙОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ.....	96
5.1. Морфофункциональные особенности гипофизарно-тиреоидной системы.....	96
5.1.1. Динамика показателей гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с нормальным уровнем потребления йода.....	96

5.1.2. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с йодным дефицитом в I триместре гестации.....	102
5.1.3. Структурно-функциональные особенности гипофизарно-тиреоидной системы у беременных группы сравнения в динамике гестации.....	106
5.2. Состояние липидного гомеостаза.....	116
5.2.1. Динамика показателей липидного гомеостаза у беременных с нормальным уровнем потребления йода.....	117
5.2.2. Особенности липидного гомеостаза у беременных с йодным дефицитом в I триместре гестации.....	119
5.2.3. Состояние липидного гомеостаза у беременных группы сравнения во II и III триместрах гестации.....	122
5.3. Функция эндотелия сосудов.....	127
5.3.1. Динамика эндотелиальной функции сосудов у беременных с нормальным уровнем йодного потребления.....	128
5.3.2. Особенности функции эндотелия сосудов у беременных с дефицитом йодного потребления в I триместре гестации.....	130
5.3.3. Особенности функции эндотелия сосудов у беременных группы сравнения во II и III триместрах гестации.....	131
5.4. Гормональная регуляция гестации.....	136
5.4.1. Динамика гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных с нормальным уровнем йодного потребления.....	137
5.4.2. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с исходным йодным дефицитом в I триместре гестации.....	140
5.4.3. Динамика функциональной активности фетоплацентарного комплекса у беременных группы сравнения в процессе гестации.....	143
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ II И III ТРИМЕСТРОВ ГЕСТАЦИИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ИСХОДНЫМ ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ И СОСТОЯНИЕ ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	149
6.1. Течение гестации, родов, послеродового периода и состояние новорожденных.....	149
6.2. Морфологическая характеристика последов.....	162
6.2.1. Морфологическая характеристика последов родильниц с нормальным уровнем йодного потребления.....	162
6.2.2. Морфологическая характеристика последов родильниц группы сравнения.....	172

ГЛАВА 7. МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ, И ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ИХ ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ.....	190
7.1. Установленные, ранее неизученные, звенья механизма развития гестационных и перинатальных осложнений.....	190
7.2. Обоснование дифференцированного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений.....	194
ГЛАВА 8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ.....	204
8.1 Эффективность влияния комплекса мероприятий на показатели гомеостаза.....	204
8.1.1. Функциональное состояние гипотизарно-тиреоидной системы.....	205
8.1.2. Состояние липидного обмена.....	216
8.1.3. Характер эндотелиальной функции сосудов.....	225
8.1.4. Изменения функции фетоплацентарного комплекса.....	232
8.2 Оценка эффективности влияния разработанного комплекса мероприятий на течение гестации, родов, послеродовый период и состояние новорожденных.....	237
8.3 Морфологическая характеристика последов родильниц основной группы.....	262
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	282
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	348
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	350

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Йодный дефицит (ЙД) остается важнейшей медико-социальной проблемой на современном этапе развития общества, поскольку доказано его наличие во многих регионах земного шара. По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 2 миллиардов жителей Земли постоянно испытывают недостаток йода, что и приводит к росту распространенности йоддефицитных заболеваний, занимающих в настоящее время первое место по территориальной экспансии [1; 2]. Доказана актуальность проблемы йодного дефицита для многих регионов Российской Федерации (РФ), в том числе, прилежащих к Донецкому региону [3; 4].

В свою очередь, йодный дефицит является важнейшим фактором, который определяет распространенность и нозологическую структуру заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в популяции. Заболевания ЩЖ у женщин – наиболее частая патология эндокринной системы, практически десятикратно превышающая ее частоту у мужчин, с нередкой манифестацией в молодом и репродуктивном возрасте, а также возможностью развития тяжелых осложнений в случае отсутствия квалифицированной помощи [5]. Частота тиреоидной патологии во время беременности колеблется от 30 % до 40 % [6–8]. По данным литературы в России за последнее десятилетие заболеваемость тиреоидной системы среди женщин увеличилась на 51,7 % и достигла 17 % среди пациенток репродуктивного возраста [4; 9].

Наиболее частыми осложнениями беременности у женщин с нарушением функции щитовидной железы являются невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, нарушение сократительной деятельности матки, нарушения процессов адаптации новорожденных к внеутробному существованию, задержка и нарушения психосоматического развития. Для йоддефицитных регионов характерно нарушение репродуктивного здоровья женского населения и увеличение частоты самопроизвольного прерывания беременности, мертворождений, перинатальной и

детской смертности [7]. Беременность, в свою очередь, усугубляет тяжесть йодного дефицита из-за дополнительных затрат и включения физиологических механизмов адаптации тиреоидной системы [10; 11].

Следует учитывать, что репродуктивная система женщины представляет собой систему тесно взаимосвязанных структурных и функциональных элементов, среди которых щитовидная железа является важнейшим, а патология ЩЖ играет особую роль в патогенезе нарушений репродуктивного здоровья женщины [12–16]. Несмотря на усилия, прикладываемые органами здравоохранения, проблема сохранения репродуктивного здоровья актуальна для многих стран. В то же время, приоритеты для различных стран могут иметь существенные различия в зависимости от текущего состояния репродуктивного здоровья нации и степени разрешенности медико-социальных проблем. Состояние репродуктивного здоровья женского населения в Донецком регионе в последнее десятилетие вызывало особое беспокойство [17; 18], а среди основных причин его нарушения выделялись рост соматической и экстрагенитальной патологии, гинекологические заболевания, аборты [19; 20]. В современных условиях социально-политической нестабильности в Донецком регионе, сопровождающейся значительной миграцией населения, нестабильностью баланса между смертностью и рождаемостью, а в Российской Федерации в связи с продолжающимся демографическим кризисом, сохранение репродуктивного здоровья и воспроизводства населения приобретает особо важное значение [21–26].

За последнее десятилетие достигнуты определенные успехи в борьбе с распространенностью йодного дефицита и ведении беременных с патологией ЩЖ. Однако остается немало нерешенных вопросов. Нет убедительных данных об уровне потребления йода беременными в Донецком регионе. Единственная, разработанная в Украине еще в 2006 году, Программа йодной профилактики не получила поддержку на государственном уровне. В настоящее время в Донецком регионе не проводятся системные мероприятия по профилактике йодного дефицита, несмотря на всю их важность [27; 28].

Остаются нерешенными вопросы, связанные с особенностями функции гипофизарно-тиреоидной системы у беременных в условиях природного ЙД и последующей йодной дотации. Представляется актуальным изучение взаимосвязи гипофизарно-тиреоидной и фетоплацентарной систем у беременных в условиях нарушения йодного обеспечения. Вместе с тем остаются неизученными особенности гуморального гомеостаза у беременных с йодным дефицитом.

Существенным является отсутствие системных представлений о механизме развития гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных йодным дефицитом, что не позволяет разработать и внедрить в практику эффективный комплекс мер по их лечению и профилактике.

Таким образом, изучение влияния ЙД на функцию щитовидной железы, и, как следствие, на течение гестационного процесса и его исход с использованием клинических, лабораторных, биофизических, гистологических и статистических методов исследования позволит расширить представление о механизме развития гестационных и перинатальных осложнений, обусловленных йодным дефицитом, разработать и применить на практике патогенетически обоснованный комплекс лечебно-профилактических и организационных мероприятий, способствующих снижению частоты указанных осложнений.

Диссертация является фрагментом НИР: «Особенности состояния адаптационных процессов у женщин репродуктивного и климактерического периодов, которые проживают в промышленном регионе Донбасса» (№ гос. регистрации 0106U010851, сроки выполнения 2007–2010 гг., шифр темы – УН 07.06.05). Ответственный исполнитель – д.м.н., профессор Астахов В. М.

Степень разработанности темы. Исследования, касающиеся изучения йодного обеспечения беременных в Донецком регионе, ограничены и не отражают состояние существующей проблемы ЙД, а сведения о взаимосвязи гестационных и перинатальных осложнений с особенностями метаболизма у беременных на фоне нарушения йодного обеспечения недостаточны. Наряду с этим, существующие методы профилактики указанных осложнений у беременных основываются на популяционных мерах профилактики ЙД без учета особенностей гестации и

возможных гуморальных изменений, вызванных ЙД. Несмотря на имеющиеся рекомендации ВОЗ по профилактике ЙД у беременных, касающиеся дозы йода, а также возможности применения гормонов ЩЖ, на практике существуют междисциплинарные разногласия, что приводит к пролонгации в принятии решения и способствует развитию гестационных и перинатальных осложнений.

Современный подход к изучению взаимосвязи ЙД не только с функцией ЩЖ, но и с изменениями гуморального гомеостаза во время гестации, позволит раскрыть ранее неизученные звенья механизма развития гестационных и перинатальных осложнений с определением оптимальной тактики лечебных и профилактических мероприятий, что улучшит исходы беременностей в регионе природного ЙД.

Цель исследования: снижение частоты гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных недостаточным йодным обеспечением, у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита, путем внедрения разработанного дифференцированного подхода к их лечению и профилактике.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ эффективности йодной профилактики среди беременных, проживающих в Донецком регионе, путем изучения их йодного статуса, а также установить особенности течения гестации, родов и послеродового периода у женщин с йодным дефицитом во время беременности.

2. Изучить особенности функционирования гипофизарно-тиреоидной системы в динамике гестации у беременных, имевших йодный дефицит в I триместре гестации.

3. Определить характер и динамику изменений гуморального гомеостаза в течение процесса гестации у беременных с исходным йодным дефицитом путем изучения показателей липидного обмена (уровня общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности) и функциональной активности

эндотелия сосудов (эндотелийзависимой вазодилатации в пробе реактивной гиперемии).

4. Изучить особенности течения гестации, родов, послеродового периода и перинатальных исходов у беременных, имевших йодный дефицит в I триместре гестации.

5. Оценить состояние фетоплацентарного комплекса на основе изучения его гормональных показателей (уровня прогестерона, плацентарного лактогена, эстриола, кортизола), а также морфологических изменений последов у женщин с исходным йодным дефицитом.

6. Установить ранее неизученные звенья механизма развития гестационных и перинатальных осложнений у беременных с йодным дефицитом, относящиеся к взаимосвязи изменений гипотизарно-тиреоидной системы, липидного гомеостаза и функциональной активности эндотелия сосудов на основании чего разработать, определить показания и внедрить в практику дифференцированный подход к комплексу мероприятий, направленных на лечение и профилактику указанных осложнений у жительниц региона природного йодного дефицита.

7. Оценить эффективность разработанного комплекса мероприятий с использованием дифференцированного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений у женщин с нарушением йодного обеспечения, проживающих в регионе природного йодного дефицита.

Объект исследования: гестационные и перинатальные осложнения у беременных, проживающих в регионе природного ЙД и имеющих недостаточное йодное обеспечение в I триместре гестации.

Предмет исследования: экскреция йода с мочой, функция гипотизарно-тиреоидной системы, гуморальный гомеостаз (липидный обмен, функция эндотелия, гормональная функция фетоплацентарного комплекса), особенности течения гестации, родов, послеродового периода, состояние новорожденных, органометрические и гистоморфологические особенности последов женщин с

нарушением йодного обеспечения, проживающих в регионе природного йодного дефицита.

Научная новизна исследования. Впервые проведено изучение эффективности йодной профилактики беременных, проживающих в Донецком регионе, в ходе которого доказано наличие у них йодного дефицита, соответствующего легкой степени тяжести.

Установлено, что недостаточное потребление йода беременными сопровождается нарушением функции щитовидной железы, проявляющееся гипотироксемией.

Доказано, что йодная дотация на протяжении 8–10 недель в виде йодида калия 250 мкг в сутки беременным с выявленным в I триместре гестации йодным дефицитом, в ряде случаев, не сопровождается нормализацией йодного обеспечения организма, что определяет целесообразность применения дифференцированного подхода к коррекции йодного потребления и функции гипофизарно-тиреоидной системы.

Впервые выявлена взаимосвязь недостаточного йодного обеспечения беременных в I триместре гестации с последующей гипофункцией щитовидной железы (гипотироксемией) и нарушениями гуморального гомеостаза в виде дислипидемии (увеличение уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА), снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)) и дисфункции эндотелия (ЭД) сосудов, регистрирующейся в виде нарушений эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе реактивной гиперемии (РГ).

Установлено, что нарушения гуморального гомеостаза, возникшие у беременных с йодным дефицитом в I триместре гестации, могут сохраняться на протяжении всего гестационного периода, несмотря на проведение йодной дотации, что определяло необходимость дополнительных лечебно-профилактических мероприятий.

Выявлена взаимосвязь между показателями йодного обеспечения в I триместре гестации и показателями гуморального гомеостаза с последующим нарушением функции плацентарного комплекса по данным изменений его гормональной активности, а также органометрическим и морфологическим характеристикам последов.

На основе установленных особенностей гуморального гомеостаза беременных с йодным дефицитом, раскрыты ранее неизученные звенья патогенеза гестационных и перинатальных осложнений, ведущими из которых являются дислипидемия и эндотелиальная дисфункция сосудов. С учетом полученных данных, впервые обоснована целесообразность использования метаболической терапии для проведения лечения и профилактики гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных йодным дефицитом.

Установленные ранее неизученные звенья механизма развития гестационных и перинатальных осложнений у беременных с недостаточным уровнем йодного потребления, проживающих в регионе природного ЙД, позволили разработать комплекс мероприятий с использованием дифференцированного подхода к проведению лечения и профилактики названных осложнений.

Доказано, что применение разработанного дифференцированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий у беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита, позволит существенно снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенное исследование позволило расширить сведения о морфофункциональных особенностях гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с недостаточным йодным обеспечением, проживающих в регионе природного йодного дефицита. Наряду с этим, определена частота, характер и взаимосвязь возникающих гестационных и перинатальных осложнений с изменениями функции щитовидной железы и гуморального гомеостаза.

С целью ранней диагностики, прогнозирования и профилактики гестационных и перинатальных осложнений, обусловленных йодным дефицитом, определена научно-практическая целесообразность изучения структуры и функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (определение уровня йодурии, тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций тироксина (fT_4) и трийодтиронина (fT_3), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), объема ЩЖ, вычисления отношения уровня fT_3 к уровню fT_4 у жительниц региона природного йодного дефицита на этапе планирования беременности, а также в I, II и III триместрах гестации с параллельным изучением показателей липидного гомеостаза (ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, ИА) и функции эндотелия сосудов путем изучения эндотелийзависимой вазодилатации в пробе реактивной гиперемии.

Для практического здравоохранения разработан и предложен комплекс мер с использованием дифференцированного подхода к проведению лечения и профилактики гестационных и перинатальных осложнений у жительниц региона природного йодного дефицита, обусловленных недостаточным обеспечением организма йодом, включающий применение калия йодида, гормонов щитовидной железы и метаболической терапии в виде донатора оксида азота – аргинина гидрохлорида, а также омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), оказывающих непосредственное влияние на основные звенья механизма развития гестационных и перинатальных осложнений (дислипидемия и эндотелиальная дисфункция).

Результаты научно-практического исследования внедрены в работу женских консультаций и родильных отделений ряда учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики (ДНР).

Методология и методы исследования. В основу методологии работы легла программа исследования, включающая четыре этапа.

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ эффективности йодной профилактики среди беременных, проживающих в Донецком регионе, путем изучения их йодного статуса, а также ретроспективно

изучено влияние йодного дефицита на течение гестационного процесса, роды и послеродовой период.

На втором этапе, для уточнения частоты и степени тяжести йодного дефицита, произведено определение уровня экскреции йода с мочой у 1119 беременных в I триместре гестации, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях города Донецка. Для дальнейшего проспективного исследования отобрано 465 беременных, из которых у 406 имелся йодный дефицит и 59 беременных с нормальным уровнем потребления йода. В последующем произведено изучение особенностей функционирования гипофизарно-тиреоидной системы и гуморального гомеостаза у беременных с исходным йодным дефицитом в динамике гестации и оценка течения гестационного процесса с последующим формированием собственной концепции патогенеза гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных йодным дефицитом.

На третьем этапе был разработан и применен в практику научно обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение гестационных и перинатальных осложнений у беременных с нарушением йодного обеспечения.

На четвертом этапе произведена клинико-лабораторная оценка эффективности разработанного и внедренного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение гестационных и перинатальных осложнений у беременных с нарушением йодного обеспечения.

Работа выполнена в соответствии с поставленными целью и задачами исследования, для достижения и решения которых, наряду с общеклиническими, использованы современные, высокоинформативные лабораторные, в частности гормональные, биохимические, а также инструментальные и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Отсутствие индивидуальной прегравидарной йодной профилактики йодидом калия 200 мкг в сутки у женщин, проживающих в Донецком регионе,

который является регионом природного умеренного ЙД, приводит к развитию ЙД уже в I триместре гестации.

2. Недостаточное потребление йода беременными, проживающими в регионе природного йодного дефицита, сопровождается нарушением функции щитовидной железы (гипотироксемия, гипотиреоз субклинический и /или манифестный) с последующим изменением гуморального гомеостаза, включающего нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности с одновременным снижением уровня липопротеидов высокой плотности) и развитием эндотелиальной дисфункции сосудов, проявляющейся нарушением эндотелийзависимой вазодилатации сосудов в пробе реактивной гиперемии.

3. Изменения гуморального гомеостаза, вызванные недостаточным потреблением йода беременными в I триместре гестации, несмотря на начатую йодную дотацию, сохраняются на протяжении дальнейшего гестационного процесса, что следует рассматривать как одну из важных причин развития гестационных и перинатальных осложнений.

4. Решающим в предупреждении йодной недостаточности и последующих гестационных и перинатальных осложнений у женщин, проживающих в регионе природного ЙД, является прегравидарная йодная профилактика йодидом калия в дозе 200 мкг в сутки, а с наступлением беременности – йодная дотация йодидом калия 250 мкг в сутки, при отсутствии противопоказаний.

5. Установленные нарушения обмена липидов (дислипидемия) и эндотелийзависимой вазодилатации в пробе реактивной гиперемии (эндотелиальная дисфункция сосудов) следует рассматривать как ведущие звенья механизма развития гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных ЙД.

6. Метаболическую терапию, включающую применение аргинина гидрохлорида и омега-3 ПНЖК, следует считать неотъемлемой составляющей

комплекса лечебно-профилактических мероприятий для жительниц региона природного ЙД.

7. Проведение комплекса дифференцированных организационных и лечебно-профилактических мероприятий беременными с нарушением йодного обеспечения, проживающими в регионе природного ЙД, позволяет существенно снизить частоту развития гестационных и перинатальных осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Оценка степени достоверности проведенного исследования базируется на анализе совокупности материалов практических и научных изысканий в мире по изучаемой проблеме особенностей течения гестации у беременных с йодным дефицитом, сопоставлении собственных материалов исследования с данными, полученными другими авторами по изучаемой тематике, использовании современных, высокоинформативных, как исследовательских методик, так и методик сбора и обработки исходной информации. Все выполненные исследования являются результативными для решения поставленных задач и достижения цели научно-исследовательской работы. В диссертации использованы современные методы математического анализа, позволившие подтвердить значимость полученных результатов.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобуття, перспективи» (Сьомі Данилевські читання) (г. Харьков, 2008 г.); конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (г. Судак, 2009 г., 2010 г. и 2013 г.); международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2017 г.); международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2018 г.).

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (НИИ РЗДПМ) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (05.11.2020,

протокол № 3), на заседании Апробационного семинара по специальности «14.01.01 – Акушерство и гинекология» (17.03.2021, протокол № 2).

Личный вклад соискателя. Диссертант самостоятельно провел информационно-патентный поиск существующих методов лечения и профилактики осложнений гестации при ЙД по данным отечественной и зарубежной литературы. Определил научную концепцию, цель и задачи исследования. Самостоятельно провел ретроспективный этап исследования. Произвел сбор первичной документации, отбор пациенток с формированием групп и подгрупп. Разработал алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для беременных с ЙД, оценил их эффективность. Самостоятельно систематизировал, описал результаты исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 18 статей в научных изданиях Донецкой Народной Республики, Российской Федерации, Украины, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказами Министерства образования и науки ДНР.

Внедрение результатов исследования. Основные положения диссертации внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения ДНР: Центральной городской клинической больницы (ЦГКБ) № 1 г. Донецка, ЦГКБ № 6 г. Донецка, Комунального учреждения «ЦГКБ № 9 г. Донецка», Государственного бюджетного учреждения «ЦГКБ № 20 г. Донецка», Перинатального центра г. Макеевка МЗ ДНР, ЯСИНОВАТСТКОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЫ МЗ ДНР, Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, а также в педагогический процесс ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

По результатам проведенного исследования в ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО оформлены рационализаторские предложения: «Способ прогнозирования гестационных и перинатальных осложнений, обусловленных йодным дефицитом» (№ 6429 от 23.11.2020) и «Способ лечения и профилактики гестационных и перинатальных осложнений, обусловленных йодным дефицитом» (№ 6430 от 23.11.2020).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 391 странице печатного текста (основной объем – 339 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, главы описания методологии и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями. Список использованной литературы включает 376 источников, в том числе 225 – на кириллице, 151 – на латинице. Работа иллюстрирована 54 рисунками и 46 таблицами, 7 из которых занимают 8 полных страниц.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Йодный дефицит и связанные с ним патологические состояния

Исследования, направленные на определение распространенности йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) позволили установить, что более двух миллиардов жителей нашей планеты проживают на йододефицитных территориях. Кроме того, около миллиарда человек имеют клинические проявления ЙДЗ: у 740 миллионов человек (13 % от общей популяции) имеется эндемический зоб, а 43 миллиона страдают умственной отсталостью, развившейся в результате йодной недостаточности. Около 50 % населения Европы имеют легкий дефицит йода (ЙД) [1; 2; 29; 30]. Однако это лишь видимая часть проблемы йодного дефицита [31; 32].

Основная часть йода в природе находится в морской воде, куда он был смыт с поверхности почвы дождями, ледниками, снегом [31]. В связи с этим самыми эндемичными по йодному дефициту регионами принято считать горную местность и местность, где часто выпадают дожди, смывающие йод с поверхности почвы. Однако, дефицит йода встречается и в регионах, расположенных ниже уровня моря, далеко от океана, к примеру, в центральных районах Африки, Финляндии, Нидерландах, Греции. Особенно распространены заболевания, вызванные дефицитом потребления йода, на побережье западной части Тихого океана, Юго-Востоке Азии [32; 33]. В связи с тем, что содержание йода в питьевой воде весьма незначительное (менее 2-х мкг/л), основным источником поступления йода в организм является пища. Наиболее богатыми йодом являются морепродукты, а продукты питания, выращенные на почве бедной йодом, не могут являться достаточным источником данного микроэлемента [34; 35].

Патологические состояния, вызванные дефицитом микронутриентов, в основном распространены в странах с низким социально-экономическим уровнем. Однако они могут встречаться и в экономически развитых странах, что обусловлено употреблением в пищу продуктов, выращенных на почве с недостатком йода, т.е. геохимическими особенностями местности [34].

Практически на всей территории Российской Федерации (РФ) выявлен йодный дефицит различной степени тяжести. Наиболее выраженный йододефицит наблюдается среди жителей предгорных и горных местностей (Северный Кавказ, Урал, Алтай, Дальний Восток), на территориях Верхнего и Среднего Поволжья, Забайкалья, в бассейнах рек Лены и Амура, в Чувашии, у населения Западной и Восточной Сибири. В настоящее время отмечается увеличение частоты ЙДЗ, в том числе и эндемического кретинизма, как самого тяжелого проявления йодного дефицита, связанного с внутриутробным недостатком йода [35–39]. Более 50 % субъектов РФ являются йододефицитными, более 60 % населения России проживает в регионах с природно-обусловленным дефицитом данного микроэлемента [39; 40]. На территории РФ, прилегающей к Донецкому региону, по данным национального доклада «Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы» установлено наличие йодного дефицита и йододефицитных заболеваний среди беременных, как в Ростовской области, так и в Краснодарском крае. Так, у беременных в Ростовской области в 54,2 % случаев выявлены низкие показатели йодурии (менее 100 мкг/л), а медиана йодурии составила 95,4 мкг/л. По данным УЗИ эхографические признаки патологии щитовидной железы выявлены у 20 % беременных. У беременных в Краснодарском крае медиана йодурии составила 78,3 мкг/л, а распространенность тиреопатий, по данным УЗИ щитовидной железы, составила 30,5 % [41–43].

По данным литературы известно, что йодный дефицит выявляется практически на всей территории постсоветского пространства [38; 43–46].

На территории Украины проблема йодного дефицита впервые была озвучена в 40-х годах прошлого столетия. Традиционно к территориям ЙД относили Львовскую, Черновицкую, Ивано-Франковскую, Закарпатскую, Тернопольскую и

Волынскую области [47]. Однако после аварии на Чернобыльской атомной электростанции к регионам ЙД были отнесены и Черниговская, Киевская, Житомирская, Черкасская и Ровенская области [47; 48]. Порядка 80,0 % регионов Украины в настоящее время считаются йоддефицитными [49]. Умеренный йодный дефицит, иногда называемый «скрытый голод», присущ практически всей территории Украины [49–52].

По данным исследований, проведенных под патронатом ВОЗ, практически на всей территории Украины регистрируется йодный дефицит умеренной степени. К тому же, треть населения Украины проживает в регионах эндемичных по развитию зоба. Имеются сведения подтверждающие рост количества детского населения с патологией, вызванной йодным дефицитом [51; 53]. В 2004 году на территории востока Украины, включая Донецкий регион, по инициативе Детского фонда ООН ЮНИСЕФ поведено скрининговое исследование йодурии взрослого и детского населения, которое подтвердило наличие ЙД на данной территории [22; 24; 31; 53]. Было установлено, что среди детей 6-12 лет преобладает умеренный ЙД, а среди взрослого населения – ЙД средней степени тяжести. Также установлена высокая частота эндемического зоба у детей – до 41,0 %, а у взрослого населения – 35–49,0 % от общего количества. Однако, несмотря на результаты многих исследований, подтверждающих актуальность проблемы ЙД для всей территории Украины, научная дискуссия по проблеме наличия ЙД на территории юго-востока Украины и, в частности, в Донецком регионе продолжается. Несмотря на это, компетентное изучение уровня потребления йода беременными, проживающими на данной территории, не проводилось [54–57].

Йод – эссенциальный микроэлемент для организма человека, поскольку является основным структурным компонентом гормонов щитовидной железы: тироксина и трийодтиронина. Физиологическую роль данных гормонов в организме человека трудно переоценить [58–60]. Заболевания и состояния, обусловленные недостаточным поступлением йода в организм и, как следствие, нарушения тиреоидного гомеостаза, названные йоддефицитными заболеваниями, являются одними из самых распространенных неинфекционных заболеваний

человека на планете [61–63]. Один из общепризнанных критериев дефицита йода – это распространенность увеличения размеров щитовидной железы (эндемического зоба) в популяции. Если увеличение ЩЖ I степени встречается у 5,0 % детского населения или у 30,0 % взрослого, то такой зоб принято называть эндемическим [64–67]. О степени тяжести йодного дефицита принято судить по уровню экскреции йода с мочой, что адекватно отображает его потребление, поскольку 90,0 % потребленного с пищей йода выводится с мочой. Нормальный уровень экскреции йода с мочой составляет 100–200 мкг/сутки. При ЙД I (легкой / умеренной) степени экскреция йода с мочой составляет 50–99 мкг/сутки, ЙД II (средней) степени тяжести – 20–49 мкг/сутки, ЙД III (тяжелой) степени – менее 20 мкг/сутки (согласно рекомендациям Международного совета по борьбе с йододефицитными расстройствами – International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)) [68–71].

Ликвидация йодного дефицита может означать решение одной из самых глобальных и социально-значимых проблем человечества. На Всемирной ассамблее здравоохранения (май 1999 г.) генеральный директор ВОЗ заявила, что ликвидация йоддефицитных заболеваний станет таким же триумфом здравоохранения, как и ликвидация натуральной оспы и полиомиелита. В 2009 г. ВОЗ, совместно с ICCIDD подвел итоги первых двух десятилетий активных действий мирового сообщества по преодолению йодного дефицита. Были констатированы значительные успехи в данном направлении. Отмечено, что использование йодированной соли, как одного из ведущих средств массовой йодной профилактики в мире, выросло с 20 % в начале 90-х годов прошлого столетия до 78 % к концу прошлого десятилетия. Установлено, что в 120 странах мира на законодательном уровне принято решение по йодированию пищевой соли, а в 34-х странах мира последствия йодного дефицита были полностью преодолены благодаря тому, что 90 % населения этих стран в домохозяйствах используют исключительно йодированную соль. И еще 28 стран мира приближаются к этому показателю [72–75].

Украина, наряду с Палестиной, Гамбией, Гвинеей-Биссау и Гаити, вошла в пятерку стран с наименьшим уровнем разрешения данной проблемы. Всего 18 % населения Украины используют йодированную соль в домохозяйствах по данным ЮНИСЕФ, что является наихудшим показателем в Европе [55].

В разные периоды жизни человека потребность в йоде различна. Так для детей до 1 года суточная потребность в йоде составляет 50 мкг, от 1 года до 6 лет – 90 мкг, от 7 до 12 лет – 120 мкг, для подростков старше 12 лет и взрослых – 150 мкг. Однако, для беременных и кормящих матерей потребность в йоде увеличивается до 200–300 мкг в сутки, что обусловлено рядом физиологических особенностей обмена йода в этот период [69; 76–80]. В 2007 г. ВОЗ определила нижний (250 мкг/сутки) и верхний (500 мкг/сутки) пределы потребления йода беременными и кормящими женщинами [1].

Наряду с недостаточным йодным обеспечением в последнее время все больше внимания уделяется ряду веществ, способных нарушать функцию ЩЖ. Это так называемые дизрапторы, к которым относят – тиоцилаты (SCN), находящиеся в капусте, редьке, рапсе, хрене, фасоли, картофеле и кукурузе. Данные вещества тормозят захват йода ЩЖ и стимулируют его выведение из организма. К дизрапторам относят и некоторые флавоноиды (полициклические фенольные органические вещества), которые находятся в экстрактах растений и просе. Они влияют на связывание тиреоидных гормонов транспортными белками. Природные дизрапторы, которые были обнаружены в воде – экстракт каменного угля и глинистого сланца, являются ингибиторами пероксидазы и процесса органификации йода [81].

Качественный и количественный состав техногенных дизрапторов в современной окружающей среде непрерывно меняется и увеличивается, а в отличие от природных, они могут иметь прямое повреждающее воздействие на ткани ЩЖ. К таким дизрапторам можно отнести ферментные гипоксические яды. Данные дизрапторы ослабляют функцию оксидаз, которые принимают участие в окислении йодида до элементарного йода [81]. Важным источником поступления таких веществ в окружающую среду является автомобильный транспорт. Кроме

того, негативное влияние на ЩЖ оказывают моющие средства, различного рода красители, продукты деструкции полимерных материалов, использование которых в современном обществе весьма распространено. Не исключено и влияние генетических факторов на функциональную активность ЩЖ, а именно врожденная недостаточность специфических пероксидаз или дефекта фермента дегалогеназы [82].

Существует ряд других струмогенных факторов, усиливающих тяжесть зобной эндемии, особенно в условиях промышленных технополисов. Один из таких – хлор, содержащийся в питьевой воде. Отмечено, что проведение йодной профилактики в таком случае не приводит к ликвидации зобной эндемии, а лишь снижает ее тяжесть. Установлено, что струмогенные факторы нарушают внутритиреоидный синтез йодтиронинов, снижают активность конверсии T_4 в T_3 в периферических тканях, блокируют йодпероксидазу и дейодиназы в щитовидной железе, блокируют рецепторы тиреоидных гормонов в тканях [83–87].

Спектр последствий йоддефицитных состояний весьма разнообразен (ВОЗ, 2007 г.) [1]:

- взрослые – зоб и его осложнения, йодиндуцированный тиреотоксикоз;
- плод в период внутриутробного развития – аборт, мертворождение, врожденные аномалии развития, повышение перинатальной смертности, повышение детской смертности, неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухота, косоглазие), микседематозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость), умственная отсталость, низкорослость, гипотиреоз, психомоторные нарушения;
- новорожденные – неонатальный гипотиреоз;
- все возрасты – зоб, гипотиреоз, нарушения когнитивной функции, повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах [88; 89].

Гипотиреоз, как крайнее проявление дефицита йода в регионе природного умеренного йодного дефицита, не превышает его частоту в регионе с нормальным уровнем йодного обеспечения. Однако показатель интеллектуального развития

(IQ-индекс) населения в этих регионах ниже на 15–20 % в сравнении с населением, проживающим в регионе с нормальным уровнем потребления йода [90–93]. Обусловлено это, прежде всего, негативным влиянием ЙД на формирование ЦНС плода в период гестации [94–96]. Степень тяжести ЙД во время беременности непосредственно определяет его потенциальное негативное влияние на плод [97–100]. Было доказано, что даже ЙД легкой степени во время беременности негативно влияет на когнитивные способности будущего ребенка. Тяжелый йодный дефицит во время беременности может служить причиной развития эндемического кретинизма, который является самым тяжелым вариантом нарушений физического и интеллектуального развития. Считается, что двое из трех детей, проживающих в регионах ЙД, имеют те или иные отклонения интеллектуального развития. У них также отмечено снижение уровня IQ-индекса на 10–15% в сравнении с детьми, проживающими в регионе без йодного дефицита. Наиболее важным для общества считается снижение IQ-индекса у населения йоддефицитного региона при отсутствии йодной профилактики за поколение на 10–15 пунктов в сравнении с предыдущим поколением [101–104]. Имеются сведения и о возможной роли генетических факторов, приводящие к патологии щитовидной железы, что впоследствии может вызвать нарушения когнитивных функций ребенка при отсутствии адекватной и своевременной терапии [105]. Существует мнение о том, что высокая частота заболеваний щитовидной железы на постсоветском пространстве связана не только с высокой распространенностью йодного дефицита на этих территориях, но и с тем, что была разрушена система массовой йодной профилактики, заключающаяся в применении йодированной соли [106; 107].

Таким образом, изучение распространенности йодного дефицита и его последствий для беременных и их потомства в Донецком регионе, а также изучение современных возможностей лечения и профилактики таких последствий, позволяют выдвинуть проблему борьбы с йодным дефицитом в ряд приоритетных социальных и медицинских задач современного общества.

1.2. Физиологическая роль щитовидной железы и особенности ее функционирования во время гестации в норме и при йодном дефиците

Главная особенность ЩЖ состоит в том, что только в ней йод используется для синтеза гормонов. Йод является основным структурным компонентом гормонов щитовидной железы и именно это его единственная известная физиологическая роль [108–110]. Однако кроме щитовидной железы йод может накапливаться в слюнных и молочных железах, матке и яичниках, слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника, сосудистом сплетении, ресничном теле глаза [59; 111].

Основным источником йода для человека являются продукты питания. Есть йод и в воде, но в весьма незначительном количестве. В крови йод находится в виде йодида (I^-), который поглощается ЩЖ и окисляется до йода. Этот процесс происходит в присутствии фермента пероксидазы и перекиси водорода, которая является акцептором электронов. Механизм захвата (концентрации) йодида называется йодидным насосом, которому свойственен активный транспорт микроэлемента, так как:

- концентрация I^- в ЩЖ в 30–40 раз выше его концентрации в крови;
- захват происходит против электрохимического градиента;
- данный процесс могут тормозить аналогичные по размерам и форме ионы (SCN^- , ClO_4^- , NO_3^- , BF_4^-).

Эффективная работа йодидного насоса обеспечивается активацией Na^+ , K^+ , АТФ-азы. В то же время, избыток I^- тормозит этот процесс [105; 111; 112].

В силу достаточно активного кровотока через ЩЖ и высокой способности к захвату йодида, несмотря на незначительные размеры, ЩЖ захватывает до 40 % йодида, циркулирующего в плазме крови. Излишки йода выводятся из организма с мочой (98,0 %) и желчью, частично с потом и слюной. После захвата молекулярный йод связывается с молекулой аминокислоты тирозина, которая входит в состав тиреоглобулина. Это является фазой органификации. После этого образуются моно- и дийодтирозин. Две молекулы дийодтирозина синтезируют

тетрайодтирозин (тироксин – T_4), который содержит четыре атома йода. Конденсация молекул монойодтирозина и дийодтирозина приводит к образованию трийодтирозина (T_3). Активность T_3 в 5–6 раз превышает активность T_4 , а скорость его циркуляции в крови превышает T_4 в 2–3 раза [113].

Контроль функции ЩЖ осуществляется ЦНС, а именно – гипоталамо-гипофизарной системой [114]. Этот процесс происходит посредством образования прямой и обратной связи. Тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ) – либерин гипоталамуса – имеет прямой стимулирующий эффект на секрецию ТТГ, который, в свою очередь, стимулирует выработку гормонов ЩЖ. Под действием ТТГ происходит активация захвата йодида, его органификация и высвобождение гормонов ЩЖ. Тиреотропный гормон, взаимодействуя с рецепторами плазматической мембраны тиреоцита, способствует изменению проницаемости клеточных мембран, образованию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), протеолизу существующего тиреоглобулина, увеличению скорости секреции T_3 и T_4 и ускорению захвата и органификации йодида. Тиреоидные гормоны, напротив, оказывают обратный эффект на секрецию как ТТГ, так и ТРГ. Гормоны ЩЖ, влияя на морфологию и функцию тканей и органов, контролируют все физиологические системы организма, обеспечивая его гомеостаз [115].

Влияние тиреоидных гормонов на все виды обмена веществ опосредуется через клеточные механизмы. Тиреоидные гормоны относятся к липофильным первичным мессенджерам. Они способны проникать в клетку через плазматическую мембрану, где принимают участие в регуляции экспрессии генов. Отделяясь от транспортного белка, гормоны проникают в клетку, где связываются с рецептором и затем проникают в ядро. В ядре тиреоидные гормоны взаимодействуют с ДНК или факторами транскрипции. Они стимулируют транскрипцию специфических генов, особенно тех, которые кодируют НАДФ-малатдегидрогеназу (один из ферментов липогенеза) и α_2 -глобулин, а также гормон роста [112]. Йодтиронины находят клетки-мишени в гепатоцитах, адипоцитах, миоцитах, кардиомиоцитах. Механизм действия тиреоидных

гормонов смешанный: 10 % – мембранно-внутриклеточный, 90 % – цитозольный [113; 114].

Гормоны щитовидной железы, индуцируя биосинтез окислительно-восстановительных ферментов митохондрий, активируя челночный перенос водорода из цитозоля в митохондрии и усиливая активность цепи переносов электронов, обеспечивают энергетический обмен. Они способны повышать температуру тела благодаря калоригенному действию. Одним из следствий работы этого механизма является увеличение выработки тепла организмом, что, в свою очередь, считается результатом возрастающего потребления кислорода и повышения скорости гидролиза аденозинтрифосфата [115–117].

Эффекты тиреоидных гормонов на обмен белков зависят от их концентрации. В малых концентрациях они оказывают анаболическое действие на обмен белков, повышая синтез белков и тормозя их распад, вызывая положительный азотистый баланс, что происходит при гипотиреозе. В больших же концентрациях – оказывают сильное катаболическое действие на белковый обмен, вызывая усиленный распад белков и торможение их синтеза, и как следствие – отрицательный азотистый баланс. В сердечной и скелетных мышцах накапливается креатинин и увеличивается содержание креатининфосфатаз. Одной из важных физиологических функций тиреоидных гормонов является регулирование сульфгидрильных тканевых белков, которые нейтрализуют токсичные вещества. [115; 118–120].

Тиреоидные гормоны оказывают регулирующее влияние на липидный обмен [121]. Стимулируя синтез холестерина, они одновременно усиливают его катаболизм и выведение с желчью. Также стимулируют липолиз и процессы перекисного окисления липидов [122]. Тиреоидные гормоны оказывают контринсулярный эффект. Они усиливают всасывание углеводов в кишечнике, активируя глюконеогенез, гликогенолиз и гликолиз, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови. Одновременно данные гормоны повышают захват и утилизацию глюкозы клетками, увеличивая активность ключевых ферментов гликолиза. Это приводит к ускорению анаэробного гликолиза, а также активации

других путей метаболизма глюкозы – гексозомонофосфатный шунт, обеспечивающий окисление глюкозы до углекислого газа [123; 124].

Тиреоидные гормоны влияют на чувствительность тканей к адреналину и норадреналину. Их присутствие и концентрация являются необходимым условием для проявления ряда эффектов соматотропного гормона. Кроме того, гормоны щитовидной железы усиливают процессы эритропоэза в костном мозге, понижают гидрофильность тканей и канальцевую реабсорбцию воды, участвуют в синтезе витамина А и стимулируют всасывание в кишечнике витамина В₁₂ [125–128].

Йодный дефицит запускает ряд адаптационных механизмов в организме. ЩЖ, в свою очередь, также обладает высокой компенсаторной способностью за счет увеличения объема, который вначале ограничен физиологическими пределами, а в дальнейшем, срыв компенсаторных возможностей может привести к формированию зоб. Согласно наиболее популярной в последнее время теории, недостаток йода приводит к увеличению продукции местных ростковых факторов. Такими факторами являются: инсулиноподобный ростковый фактор (ИРФ-1), эпидермальный ростковый фактор (ЭРФ), основной фактор роста фибробластов (ФРФ) и трансформирующий ростковый фактор (ТРФ). Согласно данной теории йод, поступая в тиреоцит, кроме йодтиронинов образует соединение с липидами (йодолактоны), которые представляют собой мощные ингибиторы продукции ряда ростковых факторов. При отсутствии данной блокады ростковые факторы запускают пролиферативные процессы, приводя к гиперплазии тиреоцитов. Кроме того, йодированные липиды тормозят в тиреоцитах цАМФ-зависимые процессы, что и препятствует стимулирующему действию ТТГ при достаточном интратиреоидном содержании йода [129–132].

Длительно существующий ЙД и действие различных стромогенных факторов приводят к снижению компенсаторных возможностей ЩЖ с формированием минимальной тиреоидной недостаточности на фоне эутиреоза. В дальнейшем развивается субклинический гипотиреоз (СГ) (асимптомная гипотироксемия), который может негативно влиять на состояние здоровья

человека. В последующем это может привести к развитию манифестного гипотиреоза (МГ) [133].

Снижение гормональной функции ЩЖ (гипотиреоз) приводит к снижению активности Na^{+} , K^{+} , АТФ-азы в почках и мышцах. Общая масса митохондрий увеличивается, но содержание окислительных ферментов на единицу массы митохондрий снижается, что приводит к замедлению транспорта АДФ в митохондриях. Это служит причиной снижения активности окислительно-восстановительных процессов, что приводит к замедлению метаболизма [134; 135].

В целом, снижение функциональной активности щитовидной железы сопровождается замедлением распада и синтеза белка, увеличением толерантности к углеводам, торможением липидного обмена. Это сопровождается увеличением уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, фосфолипидов на фоне снижения уровня липопротеидов высокой плотности. Снижение функциональной активности ЩЖ на фоне гипотиреоза сопровождается снижением скорости синтеза и особенно распада липидов в следствие снижения активности липопротеидлипазы, ухудшением транспорта и выведения атерогенных липидов из организма с желчью. В этих условиях скорость клиренса липопротеидов низкой плотности снижается, что можно объяснить уменьшением количества рецепторов к ЛПНП в гепатоцитах. Однако, ряд авторов выражает сомнения в отношении атерогенной роли гипотиреоза. Существует мнение, согласно которому, нарушение липидного обмена возникает лишь при наличии сопутствующей патологии, в частности гипертонической болезни. Тем не менее, считается, что нарушение липидного обмена, сопровождающее снижение функциональной активности щитовидной железы, а именно увеличение уровня холестерина, связано со снижением активности NO-синтазы и приводит к нарушению продукции оксида азота. Учитывая важную роль оксида азота в регуляции всех систем организма, нарушение его продукции может приводить к развитию различных патологических состояний и заболеваний [136–140].

В представленном анализе показана ведущая роль ЩЖ в поддержании и обеспечении функциональной активности не только отдельных органов и систем, но и всего организма в целом. ЙД приводит к нарушению функциональной активности ЩЖ. Однако следует отметить недостаточность сведений об особенностях гомеостаза беременных на фоне ЙД и его влиянии на процесс гестации. Данное обстоятельство позволяет считать исследования, направленные на установление особенностей функционирования гипотизарно-тиреоидной системы у жительниц региона природного йодного дефицита и имеющих недостаточное йодное обеспечение, приоритетными.

Учитывая особую роль ЩЖ в организме человека, трудно переоценить ее место в обеспечении нормального развития гестационного процесса и эмбриогенеза [141–145]. Во время беременности щитовидная железа подвергается воздействию специфических факторов, обеспечивающих ее стимуляцию, что, по сути, является физиологической адаптацией к беременности [146; 147]. По данным литературы принято выделять три таких независимых фактора.

Первый из них, это гиперпродукция хорионического гонадотропина (ХГЧ). Действие данного фактора проявляется с самого начала гестации. ХГЧ по своей структуре сходен с ТТГ (эти гормоны имеют одинаковые по структуре α -субъединицу и специфические β -субъединицы). С увеличением срока гестации происходит значительное увеличение уровня ХГЧ, что сопровождается незначительным повышением уровня свободного тироксина и непродолжительным торможением тиреотропной активности аденогипофиза, которое приводит к снижению уровня ТТГ. Иногда (до 20 % случаев), уровень ТТГ снижается ниже нормальных референтных значений, что свидетельствует о значительной гиперстимуляции ЩЖ и развитии транзиторного гипертиреоза. Данный феномен возможен в I триместре гестации и ассоциируется с развитием рвоты беременных [148; 149]. Отмечено, что в последующем, на протяжении II и III триместров гестации, уровень ТТГ приходит к уровню референтных значений.

Следующим фактором, стимулирующим ЩЖ во время беременности, являются эстрогены. Их уровень прогрессивно растет с увеличением срока

гестации. Эстрогены стимулируют синтез тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), уровень которого к 20-й неделе гестации удваивается. Повышение уровня ТСГ обусловлено не только стимулирующим действием эстрогенов, но и снижением его клиренса в связи с увеличением содержания в ТСГ специализированных протеинов, что способствует снижению захвата данного белка рецепторами гепатоцитов и приводит к увеличению времени полураспада в плазме крови [150–154]. Это сопровождается увеличением общей фракции тироксина и снижением его свободной фракции. В последующем данные изменения сопровождаются увеличением продукции ТТГ по принципу «обратной связи», а это обуславливает восстановление концентрации свободных фракций (наиболее активных) тиреоидных гормонов. Имеются противоречивые сведения об уровне свободных фракций тиреоидных гормонов на протяжении гестации, что также может осложнить оценку полученных результатов исследований гормональной функции ЩЖ во время беременности [155–159].

Третьим фактором стимуляции ЩЖ во время гестации является изменение метаболизма тиреоидных гормонов, что обусловлено формированием и функционированием фетоплацентарного комплекса. На сегодня опровергнуто мнение о непроницаемости плаценты для тиреоидных гормонов [149; 151]. Установлено, что плацента частично проницаема для тироксина, йода, тиреостатиков, тиреоидных антител. В то же время, для ТТГ плацента непроницаема. И, несмотря на то, что дискуссионным остается вопрос о роли плацентарных дейодиназ, их роль в трансплацентарном переносе йода и тиреоидных гормонов рядом авторов считается доказанной. Установлено участие дейодиназы 2-го и 3-го типа в дейодинировании тироксина в плаценте. При этом, дейодиназа 2-го типа превращает тироксин в трийодтиронин, а дейодиназа 3-го типа в реверсивный трийодтиронин, а трийодтиронин в дийодтиронин, последние не обладают биологической активностью. Имеется мнение, что дейодиназа 3-го типа влияет на уровень тиреоидных гормонов в крови у плода, а также обеспечивает плод йодом за счет дейодинирования материнских йодтиронинов [160–164].

Важно остановиться на формировании тиреоидной структуры и функции ЩЖ у плода, отметив тесную взаимосвязь тиреоидной системы матери и плода. В 4–5 недель гестации происходит закладка ЩЖ плода. Первые признаки гормональной активности ЩЖ плода отмечаются с 6–8 недели гестации. В 9–11 недель регистрируются единичные фолликулы в ЩЖ плода, а в 10–11 недель отмечаются первые признаки ее секреции. К 12–14 неделе дифференцировка ЩЖ окончательно завершается. С этого момента железа способна накапливать йод и синтезировать йодтиронины. Однако полная дифференцировка железы завершается в 16–17 недель гестации. Активность ЩЖ плода и матери независимы друг от друга, что подтверждает использование плодом, как материнских, так и собственных гормонов ЩЖ. При этом поступление йода к плоду происходит только из материнского организма. А с учетом того, что беременность является дополнительным фактором потери йода в связи с увеличением его почечного клиренса, это приводит к гиперстимуляции материнской ЩЖ, что считается физиологическим процессом. Таким образом, учитывая специфическую стимуляцию ЩЖ во время беременности, для обеспечения ее полноценной адаптации, принципиально важным является адекватное обеспечение организма женщины основным структурным компонентом гормонов ЩЖ – йодом. В соответствии с современными представлениями необходимая доза йода на этапе планирования беременности в течение 3–6 месяцев составляет 150 мкг/сутки, а с момента наступления беременности она должна быть увеличена до 250 мкг/сутки [165–167].

Беременность является самым мощным фактором, потенцирующим влияние ЙД на организм матери и плода. Она является пусковым механизмом «йодного обкрадывания», что приводит к состоянию относительного йодного дефицита, хронической стимуляции ЩЖ, развитию относительной гипотироксемии (феномен при котором уровень свободного тироксина находится в пределах референтных значений, но на нижних границах) и формированию зоба. Уровень T_4 у беременных в йоддефицитных регионах на 10–15 % ниже его уровня до беременности. Это снижение сопровождается преимущественной секрецией T_3 , что приводит к

увеличению отношения T_3 / T_4 . Однако использование данного отношения для оценки активности ЩЖ не имеет существенного распространения, так как при этом оцениваются неактивные (общие) фракции данных гормонов. И в целом понятие «относительная гестационная гипотироксемия» на данном этапе имеет лишь теоретическое значение в связи с отсутствием диагностических критериев данного состояния [146; 149; 151; 168–171].

На фоне существующего ЙД отмечается снижение секреции тиреоидных гормонов, для которых йод является основным субстратом, а это приводит к увеличению синтеза ТТГ. Под действием ТТГ происходит изменение механизма захвата и метаболизма йода в ЩЖ с преимущественной секрецией более активного, с биологической точки зрения, T_3 при том, что для его синтеза необходимо не 4, а 3 атома йода. ЙД способствует изменению метаболизма тиреоидных гормонов у беременных таким образом, что уровень свободной фракции тироксина снижается, уровень ТТГ и тиреоглобулина – повышается, в сравнении с беременными с адекватным уровнем потребления йода. Отчасти это связано с действием дейодиназ в плаценте, благодаря чему плод обеспечивается йодом и частично гормонами ЩЖ. Несмотря на то, что снижение фракций тиреоидных гормонов отмечено и у беременных с нормальным уровнем потребления йода, уровень их снижения у беременных с ЙД более выражен [172–175].

Во время беременности, даже при нормальном уровне потребления йода, отмечается увеличение размеров ЩЖ до 10–15 % (максимально допустимое увеличение до 18 см³). В то же время, на фоне ЙД ее увеличение более существенно (более 18 см³). Однако, сведений в литературных источниках о размерах ЩЖ у беременных, проживающих в регионе природного легкого и умеренного ЙД, не найдено. Важным является то обстоятельство, что увеличение ЩЖ при нормальном йодном обеспечении считается обратимым, а при некомпенсированном ЙД увеличение ЩЖ может оставаться даже по истечении года после родов с дальнейшим формированием зоба. Таким образом, основной причиной формирования зоба у беременных на фоне ЙД является

увеличение тиреотропной активности гипофиза. В то же время, имеющиеся сведения о тиреотропной функции гипофиза противоречивы. По мнению одних авторов уровни тиреотропного гормона и, следовательно, гормонов ЩЖ повышены, а, по мнению других – остаются в пределах допустимой нормы или снижены. Существует мнение, что снижение свободных фракций трийодтиронина и тироксина на фоне повышения уровня ТТГ в регионе природного ЙД может быть расценено как субклинический гипотиреоз [176–182].

В научных кругах продолжается дискуссия в отношении влияния физиологических доз йода на уровень АТ-ТПО. Мнения ученых по этому поводу весьма противоречивы. Большинство из них утверждает о безопасности препаратов йода в физиологических дозах. Однако, существует мнение о том, что даже в физиологических дозах йод может либо провоцировать начало, либо усугубить течение имеющегося аутоиммунного процесса. Существуют и другие теории развития аутоиммунного тиреоидита. [183–185].

Таким образом, несмотря на многочисленные научные сведения о функции ЩЖ во время беременности, существует ряд противоречий, касающихся особенностей функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы во время беременности и, в особенности, на фоне природного легкого и умеренного йодного дефицита.

1.3. Влияние йодного дефицита на течение и исход беременности, современные представления о механизмах развития гестационных и перинатальных осложнений

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является антенатальная профилактика и снижение перинатальной заболеваемости и смертности, основанные на своевременной диагностике возможных осложнений и их патогенетической терапии [28]. Первопричиной тиреоидной патологии

является ЙД [186–188], который совместно с патологией ЩЖ занимают ведущее место по территориальной экспансии в мире, в том числе и России [189; 190].

Согласно имеющимся данным литературы, при ЙД первичными «мишенями» являются тиреоидная и сердечно-сосудистая системы, нарушения в которых влияют на состояние процессов липопероксидации и липидного спектра крови, вызывая нарушение системного равновесия организма [191; 192].

Истоки влияния йодного дефицита на течение гестации, родов, послеродового периода и состояние новорожденных лежат в прегравидарном периоде.

Проявления ЙД являются следствием недостаточности гормонов щитовидной железы и зависят от того, в каком периоде жизни имелось воздействие недостатка йода на организм и от степени тяжести ЙД [193; 194]. Недостаточность поступления йода в организм приводит к разворачиванию цепи последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов ЩЖ. Если дефицит этих гормонов сохраняется достаточно долго происходит срыв механизмов адаптации с последующим развитием йоддефицитных заболеваний. Данные заболевания объединяют не только заболевания ЩЖ, развившиеся вследствие дефицита йода, но и патологические состояния, обусловленные относительным дефицитом тиреоидных гормонов [195; 196].

Йоддефицит приводит к развитию процессов, которые направлены на максимально бережное и эффективное использование йода: более эффективный захват йода ЩЖ, изменение метаболизма гормонов ЩЖ в сторону увеличения синтеза и секреции трийодтиронина. При дефиците йода, прежде всего, отмечается снижение уровня T_4 , уровень T_3 долгое время остается в пределах нормальных значений. Поскольку решающим для развития и функционирования нервной системы является достаточный уровень циркулирующего T_4 , в условиях умеренного йодного дефицита, даже при отсутствии клинических признаков гипотиреоза, центральная нервная система уже испытывает состояние «тиреоидного голода».

В условиях длительно существующего йодного дефицита ЩЖ работает, используя свои резервные возможности, которые не безграничны. Недостаточная функция ЩЖ сопровождается расстройством функции гипоталамо-гипофизарной системы и нарушением баланса половых гормонов, что может приводить к развитию гормонозависимых заболеваний репродуктивной системы женщины и существенно снижать ее репродуктивный потенциал. Снижение гормональной активности ЩЖ на фоне гипотиреоза сопровождается дофамин-серотонинэргическим нарушением механизмов гипоталамической регуляции тропных гормонов, вызывая снижение продукции лютеинизирующего релизинг-гормона и, как следствие, приводит к снижению концентрации лютеинизирующего гормона и нарушению продукции фолликулостимулирующего гормона [197]. Гипофункция ЩЖ приводит к увеличению секреции тиролиберина, что сопровождается не только увеличением продукции ТТГ, но и пролактина, что в свою очередь, нарушает циклическое выделение гонадотропинов, способствуя более выраженному снижению продукции ЛГ и, как следствие, приводит к ановуляции. Повышенный уровень пролактина приводит к снижению продукции прогестерона. Последнее вызывает нарушение секреторной перестройки эндометрия. В последующем все это может приводить к бесплодию, а при наступлении беременности – к невынашиванию [51; 198–201].

Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у женщин с патологией ЩЖ на фоне ЙД описаны в современной литературе. К ним можно отнести высокую частоту возникновения преэклампсии (до 55,0 %), анемии (до 60,0 %), угрозы прерывания беременности (до 30,0 %), плацентарной дисфункции, нарушений сократительной деятельности матки, преждевременных родов. Имеются указания на высокую частоту возникновения патологии плода и новорожденного у матерей с ЙД: перинатальная энцефалопатия (68,2 %), анемия (27,8 %), гипотрофия и задержка развития плода (23,4 %) [201–208].

Основной причиной возникающих осложнений на фоне ЙД принято считать относительную гипотироксемию. Именно гипотироксемии отводится ведущая роль в развитии психоневрологических нарушений у потомства [209–217].

Существует мнение, согласно которому причиной вышеперечисленных осложнений, скорее всего, служат сопутствующие беременности заболевания. В то же время, некоторые авторы считают, что причиной осложнений гестации при ЙД служит плацентарная дисфункция [218; 219].

Ряд авторов выражает мнение об отсутствии существенных отличий в состоянии новорожденных от матерей с ЙД и нормальным уровнем потребления йода. Имеются сведения о том, что процессы адаптации новорожденных от матерей с ЙД чаще всего нарушены (в 88,8 % случаев) [219; 220]. Нарушение процессов адаптации новорожденных к внеутробному существованию проявляется большей потерей массы тела и медленным ее восстановлением, отеочным синдромом, длительной патологической желтухой, нередко эритемой. Важная роль тиреоидных гормонов отводится формированию, дифференцировке и развитию различных структур головного мозга ребенка. Естественно, что на фоне нарушения йодного обеспечения и функции ЩЖ данные процессы нарушаются, что может приводить к серьезным неврологическим последствиям, вплоть до развития кретинизма. Наряду с этим, отмечается высокая частота пороков развития плода у матерей с патологией ЩЖ, что может быть связано с развитием плацентарной недостаточности у беременных с ЙД [170; 221–233].

Имеющиеся данные литературы показывают влияние патологии щитовидной железы на организм человека. В большом количестве работ были исследованы нарушения обмена липидов при патологии ЩЖ [234]. Многие авторы указывают на развитие дислипидемии с повышением уровня атерогенных липопротеинов в крови и снижением концентрации антиатерогенных липопротеинов. Недостаток гормонов ЩЖ приводит к изменению метаболизма холестерина в печени в сторону увеличения синтеза липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности. Основные, и самые известные результаты влияния тиреоидных гормонов на метаболизм липидов, включают эффективное использование липидных субстратов гепатоцитами; увеличение синтеза и мобилизации триглицеридов жировой ткани; повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в крови; повышение активности печеночной липазы.

Недостаток тиреоидных гормонов уменьшает экспрессию генов рецепторов ЛПНП путем снижения активности стерол-связывающего регуляторного белка-2; снижает активность печеночной липазы, способствующей ремоделированию липопротеинов в гепатоцитах, нарушая превращение ЛПОНП в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП); а ЛППП – в липопротеины высокой плотности (ЛПВП), ингибирует холестерин-эфирный транспортный белок, обеспечивающий обмен эфиров ХС между липопротеинами в плазме, что приводит к нарушению обратного транспорта ХС. При СГ достаточно часто наблюдается изменение липидного спектра, сходного с таковым при клинически выраженном гипотиреозе. Ряд авторов характеризуют дислипидемию при субклиническом гипотиреозе как промежуточную (anintermediatestate) между манифестным гипотиреозом и эутиреоидным статусом. Поскольку уровень T_3 и T_4 при СГ не снижается, нарушения липидного обмена можно объяснить их дефицитом в периферических тканях. Некоторые исследователи утверждают, что именно недостаточность тиреоидных гормонов на уровне периферических тканей приводит к возникновению клинических проявлений гипотиреоза при нормальном содержании T_3 и T_4 в крови. В 90-е гг. установлено повышение уровня общего ХС и ЛПНП и снижение уровня ЛПВП у пациентов с СГ. Оценивая липидный профиль при манифестном и субклиническом гипотиреозе, было выявлено повышение уровня ЛПНП и апопротеина А. Аналогичные результаты были получены в 2010 г. в Японии при изучении дислипидемии у пациентов, страдающих тиреоидитом Хашимото. У пациентов с СГ уровень ЛПНП по сравнению с показателями в группе пациентов с эутиреоидным статусом был выше. Во многих исследованиях, посвященных изучению факторов сердечно-сосудистого риска, у пациентов страдающих СГ также выявлено повышение уровня общего ХС, ЛПНП и снижение уровня ЛПВП, в результате чего был сделан вывод о повышении риска развития атеросклероза у больных с гипотиреоидной дисфункцией ЩЖ. В ряде исследований доказано положительное влияние заместительной терапии L-тироксина для коррекции дислипидемии [235–241]. Н. А. Петунина и Н. Э. Альтшулер [242] в проспективном исследовании проанализировали

зависимость уровня лептина, резистина, адипонектина, показателей липидного профиля и инсулинорезистентности у пациентов с СГ в зависимости от заместительной гормональной терапии. Авторы сделали вывод, что по мере компенсации СГ показатели липидного обмена и инсулинорезистентности приближались к нормальным значениям. А. В. Будневский и М. Ю. Каверзина [241] оценивали особенности клинического течения и эффект лечения левотироксином у пациентов с ишемической болезнью сердца. Ими было установлено снижение уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ с одновременным улучшением клинического течения ИБС. В литературных источниках встречается и противоречивая информация при изучении липидного спектра у пациентов с СГ [243]. Отчасти этот эффект гормональной терапии может зависеть от дозы препарата [244]. Несмотря на то, что ряд авторов не получил убедительных данных в пользу негативного влияния СГ на липидный профиль, большинство исследователей, тем не менее, подтверждает отрицательное воздействие субклинической гипотиреозной дислипидемии на обмен липидов. Таким образом, несмотря на многочисленность научных работ, касающихся особенностей липидного обмена при патологии ЩЖ, до настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о характере изменений липидного спектра крови у беременных с недостаточным йодным обеспечением, проживающих в регионе природного йодного дефицита.

Метаанализ исследований, посвященных СГ, продемонстрировал наличие изменений в работе органов и систем организма, нарушения метаболизма и положительное влияние заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на возникшие нарушения, а также негативное влияние СГ на течение процесса гестации и других, в том числе инфекционных, заболеваний [245–247].

В настоящее время клиницистами активно обсуждается значение патологии ЩЖ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Многие авторы сходятся во мнении, что даже минимальное повышение концентрации ТТГ влечет за собой значительные отклонения в работе сердечно-сосудистой системы, которые проявляются нарушением диастолической функции миокарда, более низким индексом систолической вариации миокарда левого желудочка. Помимо нарушений

функций миокарда, отмечается и нарушение вазодилатирующей функции эндотелия. А при изучении NO-опосредованной эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) выявлено значительное ее снижение [247–250] у пациентов с патологией ЩЖ. Отмечены более высокие показатели заболеваемости ИБС и смертности от ССЗ у пациентов с патологией ЩЖ [251–254].

В последние годы активно изучается состояние эндотелиальной функции в патогенезе многих заболеваний [256]. Одно из ключевых мест в развитии осложнений гестации, в частности преэклампсии, отводится ЭД [258]. Отдельное внимание уделено роли эндотелия сосудов в патогенезе плацентарной недостаточности и задержке развития плода. Отмечается взаимосвязь времени начала и степени тяжести плацентарной дисфункции с возникновением и тяжестью эндотелиальной дисфункции [259]. Все это заставляет уделять особое внимание функции эндотелия сосудов при рассмотрении вопросов патогенеза различных осложнений гестационного процесса.

Эндотелий сосудов является единым органом, регулирующим гемодинамику и перфузию крови адекватно потребностям органа или ткани, что отражается на разнообразии строения сосудов. В ответ на различные стимулы эндотелий выделяет ряд биологически активных веществ, которые определяют осуществление той или иной реакции сосуда.

Согласно современным взглядам, эндотелий не просто полупроницаемая мембрана, составляющая стенку сосуда, а активный эндокринный орган, причем самый большой в организме, диффузно рассеянный по всем тканям. Он синтезирует субстанции важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга; контролирует диффузию воды, различных ионов, продуктов метаболизма; регулирует механическое воздействие текущей жидкости, кровяное давление и ответное напряжение, создаваемое мышечным слоем сосуда. Эндотелий сосудов чувствителен к химическим и структурным повреждениям, которые могут приводить к

повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов [258–268].

Эндокринная активность эндотелия зависит от его функционального состояния, которое в значительной мере определяется воспринимаемой им информацией [269–270]. Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделении регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них факторы, контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, рост клеток, регулирующих воспаление, участвующих в свертывании крови и фибринолизе. При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунных и др.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как образование сосудосуживающих факторов сохраняется, или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия. Иными словами, ЭД – это неадекватное (увеличение или уменьшение) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Эндотелиальная дисфункция сосудов проходит несколько фаз:

- фаза компенсации: повышенная секреторная активность эндотелиоцитов в условиях возрастающих требований к сосудистой системе;
- промежуточная фаза: нарушение баланса эндотелиальной секреции – сдвиг в системе продукции и инактивации, усложнение взаимоотношений эндотелиальных факторов приводят к нарушению барьерной функции эндотелия, повышается его проницаемость для моноцитов, провоспалительных цитокинов, эндотелина-1 и др.;
- декомпенсации: структурно-метаболическое истощение эндотелия – функциональное угасание, гибель и десквамация клеток, угнетение их регенерации.

При неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушение обмена веществ и пр.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме [271].

При физиологическом течении беременности выявлены общие закономерности продукции эндотелиальных факторов [261]. Изменение продукции эндотелиальных факторов начинается с ранних сроков беременности, что

представляется возможным связать с влиянием факторов имплантирующегося плодного яйца. В I триместре беременности наблюдается стимуляция функции эндотелия формирующегося фетоплацентарного комплекса, что проявляется в увеличении постоянно образующихся факторов (оксида азота и простациклина). Начиная со II триместра беременности, в системе мать–плацента–плод отмечается активация функции эндотелия, проявляющаяся возрастанием продукции фактора Виллебранда, тромбосана и эндотелина-1. Начиная с периода второй волны инвазии цитотрофобласта (16–18 недель беременности), в сыворотке крови беременной возрастает содержание тромбомодулина и фибронектина, что позволяет высказать предположение о формировании синдрома ЭД в фетоплацентарном комплексе, даже при физиологическом течении беременности [272; 273]. Анализ литературы по вопросам ЭД показал многофакторность этой проблемы во время беременности. К настоящему времени накоплен большой фактический материал о роли ЭД в патогенезе ряда осложнений гестации [274–276]. Обнаружена корреляция параметров функции эндотелия с показателями обмена липидов и уровнем тиреотропного гормона [277; 278].

Несмотря на достаточное количество сведений о наличии, частоте и структуре гестационных и перинатальных осложнений на фоне гипофункции ЩЖ, обусловленной ЙД, они носят спорный характер. Нет убедительных данных о состоянии липидного обмена и функции эндотелия сосудов у беременных с недостаточным уровнем йодного потребления. Характер течения гестации и состояние новорожденных у женщин, проживающих в условиях природного йодного дефицита, остается недостаточно изученным. В связи с этим патогенез гестационных и перинатальных осложнений у беременных с йодным дефицитом остается неуточненным, а возможности лечения и профилактики указанных осложнений ограничиваются назначением заместительной терапии йодом и / или йодом совместно с гормонами щитовидной железы. В то же время, возможность такой терапии противоречива, а ее эффективность в условиях природного йодного дефицита спорна. В этой связи актуальной является необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи йодного дефицита с гестационными и перинатальными

осложнениями у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита, а также уточнение патогенеза развития данных осложнений для разработки и внедрения в практику эффективного комплекса мероприятий по их лечению и профилактике.

1.4. Профилактика йодного дефицита и связанных с ним гестационных и перинатальных осложнений у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита

Значение йода для организма человека и общества, вопросы распространенности ЙД и связанных с ним ЙДЗ достаточно полно описаны в современной литературе и не вызывают сомнений. Поэтому контроль потребления йода, профилактика ЙД и йоддефицитных заболеваний – актуальная медико-социальная задача современного общества. Согласно данным ВОЗ для различных групп населения ежедневная доза йода отличается [22; 23; 227] и составляет:

- для детей от 0 до 6 лет – 50 мкг;
- для детей от 6 до 12 лет – 120 мкг;
- для детей от 12 лет и взрослых – 150 мкг;
- для беременных и кормящих женщин – 250 мкг.

Совместными усилиями мировых экспертов сформирована основная стратегия преодоления йодного дефицита, базирующаяся на трех основных видах йодной профилактики: массовой, индивидуальной и групповой. Наиболее эффективной принято считать массовую профилактику [20; 23; 229–231].

Предпочтение в проведении массовой йодной профилактике отдается йодированию пищевой соли, несмотря на то, что имеется опыт йодирования молока, масла, хлеба [279–284]. Некоторые страны, особенно развивающиеся, отдают предпочтение масляным растворам йода для проведения групповой йодной профилактики. Это позволяет создать депо йода в подкожной жировой клетчатке для дальнейшего использования организмом. Вероятнее всего данный метод обоснован тем, что позволяет проводить йодную профилактику группам риска в

труднодоступных или отдаленных регионах. Однако данный метод имеет ряд недостатков. Прежде всего – это возможность превышения должного уровня поступления йода в начале проводимого лечения с последующим снижением его концентрации.

Всеобщее йодирование соли рекомендовано ВОЗ в качестве универсального высокоэффективного метода массовой йодной профилактики. Всеобщее йодирование соли означает, что практически вся соль для употребления человеком (т.е. продающаяся в магазинах и используемая в пищевой промышленности) должна быть йодирована. Для достижения оптимального потребления йода (150 мкг/сутки) ВОЗ и Международный совет по контролю за ЙДЗ рекомендуют добавление в среднем 20–40 мг йода на 1 кг соли. В качестве йодирующей добавки рекомендовано использовать йодат калия [38]. Выбор соли в качестве «носителя» йода обусловлен еще и тем, что она используется населением вне зависимости от социальных и экономических особенностей. Среднесуточная доза потребления соли составляет 5,0–10,0 г и может варьировать в зависимости от возраста, пола, времени года.

Считается, что пищевая соль является тем продуктом, который употребляет все население планеты практически в одинаковом количестве. Современные технологии йодирования соли надежные и незатратные, а концентрация производства позволяет достаточно легко и эффективно проводить мониторинг производственного процесса [281; 282]. В то же время установлено, что методы массовой йодной профилактики эффективны, если более 90 % участников процесса используют йодированную соль (ЙС) в домашних условиях [20, 23, 230, 283]. Передозировка йода при правильном йодировании соли практически невозможна. Все перечисленное послужило поводом, чтобы более 120 стран на планете выбрали именно данный метод йодной профилактики в качестве национальной стратегии преодоления йодного дефицита. Однако существует мнение, что использование в качестве источника йода только йодированной соли беременными в регионе природного йодного дефицита не приводит к адекватному его потреблению [284].

Подсчитано, что среднесуточное потребление йода с йодированной солью составляет около 150 мкг, что соответствует суточной норме и является безопасным для человека. Даже если данное количество йода (150 мкг) будет добавлено к среднесуточному количеству в рационе (40–80 мкг), то это составит лишь 20–25 % от максимального безопасного количества его потребления. В связи с этим, потребление йодида калия в дозе 100 мкг и даже 200 мкг в сутки не приведет к передозировке йода в организме. Существует и иная научная позиция, подтверждающая риск передозировки йода и его токсическое действие, связанные с йодированием соли и ее массовым потреблением.

В связи с достаточно длительным использованием ЙС для массовой йодной профилактики в некоторых странах Европы существует возможность провести оценку ее эффективности. Например, в Швейцарии использование ЙС начато с 1922 г., а к 1970-му г. население этой страны имело нормальное йодное обеспечение [285].

В начале 1980-х гг. профилактика ЙД в СССР перестала проводиться [42], в результате чего произошло постепенное увеличение распространенности и степени тяжести ЙД среди населения в странах постсоветского пространства. В РФ использование ЙС, как основного метода массовой профилактики ЙДЗ, было введено правительством РФ в 1999 г. Постановлением № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» [235; 284; 285]. Однако в отличие от ряда стран ближнего и дальнего зарубежья (США, Австралия, Армения), где принят закон о всеобщем (обязательном) йодировании соли и ЙД практически ликвидирован, в Российской Федерации использование ЙС выполняется на добровольной основе [281–284; 287–290]. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в 2000–2006 гг. сотрудниками ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ в 22 регионах России (за исключением г. Санкт-Петербург) ЙС в питании употребляли менее 30 % населения. Химический состав пищевых продуктов и культура питания населения России свидетельствуют о невозможности обеспечить рекомендуемые нормы потребления йода с помощью традиционных продуктов. Основными причинами

распространенности ЙД в Российской Федерации можно считать недостаточное использование ЙС в домохозяйствах (всего лишь 30 %) и отсутствует закон об обязательном ее использовании [42].

Применение ЙС во многих случаях способно обеспечить адекватное поступление йода в организм и ликвидировать ЙД. Однако, в определенные периоды жизни физиологическая потребность в йоде возрастает, и организм нуждается в дополнительном количестве йода. В таких случаях проводится индивидуальная и групповая йодная профилактика. Йодная профилактика в эти периоды (дети до 2-х лет, беременные и кормящие женщины) осуществляется путем приема фармакологических средств, содержащих физиологическую (стандартизированную) дозу калия йодида. В этих группах населения особенно высока распространенность эндемического зоба, и, поэтому, прием лекарственных средств, имеющих точную дозу йодида калия, имеет не только профилактическое, но и лечебное значение [38].

Считается, что использование фармакологических форм йода для профилактики дефицита потребления йода приемлемо и для стран, у которых программа йодирования соли находится на начальных этапах или не получила должного распространения [286]. Использование фармакологических препаратов йода с конкретным его уровнем позволяет индивидуально подобрать необходимую дозу йода и контролировать эффективность проводимых мероприятий [290–295].

Для групповой и индивидуальной йодной профилактики принято использовать препараты калия йодида в соответствии с возрастными нормами. Для региона легкого йодного дефицита рекомендовано использовать:

- детям раннего возраста – 50–100 мкг в сутки;
- детям младшего школьного возраста (6–12 лет) – 100 мкг в сутки;
- подросткам – 200 мкг в сутки;
- беременным и кормящим женщинам – 250 мкг в сутки [295–297].

В литературе дискутируется вопрос использования органических соединений йода и биологически активных добавок для йодной профилактики. Однако данные методы профилактики не нашли широкого применения в связи с отсутствием

четких концентраций йода в их составе и возможности его передозировки [224; 297–299].

Достаточно важным в профилактике йодного дефицита является контроль, организация которого осуществляется непрерывным мониторингом обеспечения населения йодом. Для контроля используют клинические (показатели частоты зоба в популяции, частоты неонатальной гиперотропинемии и частоты врожденного гипотиреоза) и биохимические показатели (концентрация йода в моче, мониторинг использования йодированной соли по уровню оптовой и розничной продажи и использованию ее в домохозяйствах). Эффективность йодной профилактики оценивают по уровню медианы йодурии, использованию ЙС и соответствию образцов ЙС государственным стандартам. Эффективной йодную профилактику считают при показателе медианы йодурии у населения в диапазоне 100–199 мкг/л, а у беременных – 150–249 мкг/л; использование ЙС 90 % домохозяйств и при соответствии 95 % образцов соли государственным стандартам по содержанию йода [297; 300–309].

Следует отметить, что концентрация йода в моче не может использоваться для оценки йодного обеспечения отдельного пациента, однако используется для оценки йодного обеспечения в популяции [293; 309].

Существует мнение, согласно которому для эффективной йодной профилактики важно не только поступление достаточного количества йода, но и тирозина, в связи с чем особое значение приобретает уровень потребления белковых продуктов (мясо, рыба, молочные продукты) [310–314].

При организации и проведении йодной профилактики необходимо учитывать химические особенности микроэлемента йод. Это связано с тем, что метаболизм йода напрямую зависит не только от его количества поступающего в организм человека, но и неразрывно связан с обеспеченностью другими микронутриентами, из которых образуются кофакторы принципиально необходимые для метаболизма йода. У беременных и кормящих дефицит йода особенно часто сочетается с дефицитом таких микронутриентов, как витамин А, селен, железо, медь, кобальт, которые принимают активное участие в функционировании ЩЖ. Функциональная

активность тиреопероксидазы зависит от уровня кобальта и меди, а ее структурным компонентом является железо. Селен, входящий в состав дейодиназ, активирует печеночную и почечную L-йодтиронин-5-дейодиназу, которая превращает T_4 в T_3 . Описаны случаи селендефицитного зоба. Синтез гормонов ЩЖ невозможен без супероксиддисмутазы, которая содержит марганец, медь и цинк. Поэтому именно микроэлементный дисбаланс и снижение активности металлоферментов усугубляет нарушение обмена йода, снижает синтез гормонов ЩЖ, увеличивает чувствительность ЩЖ к стимулирующему эффекту ТТГ, повышает уровень аутокринных факторов роста, активирует апоптоз и аутоиммунизацию, что обуславливает развитие зоба. В то же время, существуют противоречивые сведения относительно нарушения процессов всасывания йода при условии недостаточного поступления в организм некоторых микроэлементов, а также конкурентного всасывания йода с галогенами (хлор и фтор), которые имеют большую химическую активность в сравнении с йодом. Поэтому, изучение особенностей йодного обеспечения при избыточном поступлении в организм дизрапторов, является существенным дополнением к существующим положениям коррекции йодного дефицита [60; 87; 315–326].

Особое значение приобретает проблема недостаточного йодного обеспечения беременных и кормящих женщин из-за риска гестационных и перинатальных осложнений, частота которых увеличивается в регионе природного йодного дефицита. Кроме того известно, что беременность является фактором, усугубляющим йодный дефицит [149]. Нормализация йодного обеспечения беременной важна не только для нормализации гестационного процесса и снижения перинатальных рисков, но и для самой женщины. Это обусловлено тем, что развившиеся в период гестации изменения структуры и функции ЩЖ на фоне йодного дефицита при отсутствии его коррекции нередко остаются и прогрессируют в послеродовом периоде, приводя к манифестным формам патологии ЩЖ.

Практически невозможно переоценить значение негативного влияния йодного дефицита на когнитивную функцию потомства [18; 26; 42; 51; 90–93; 99;

103; 141; 202; 203; 208; 217; 220; 327–340]. В то же время, несмотря на многочисленные литературные данные о высокой частоте гестационных и перинатальных осложнений у беременных на фоне ЙД имеются единичные противоречивые сведения об отсутствии взаимосвязи гестационных осложнений у беременных с легким и умеренным йодным дефицитом [341]. А лечение и профилактика гестационных и перинатальных осложнений, обусловленных ЙД, сводится к коррекции потребления йода и нарушенной функции ЩЖ [52].

Несмотря на медико-социальную значимость проблемы йодного дефицита и многочисленные научные работы, касающиеся данной проблемы, имеющиеся сведения носят разрозненный характер. Вопросы диагностики и профилактики ЙД, а также гестационных и перинатальных осложнений у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита, остаются практически неосвещенными в сравнении с проблемами беременности на фоне патологии ЩЖ. К настоящему времени остается неизученной эффективность проводимой йодной профилактики у беременных в регионе природного йодного дефицита. Наряду с этим нет систематизированных данных о патогенезе возникающих гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных йодным дефицитом, в связи с чем их профилактика и лечение не имеет научного обоснования и не может считаться полноценной.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология исследования

Исследование проводилось в период с 2010 по 2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, (ректор – член-корреспондент НАМНУ, д.м.н., профессор Г. А. Игнатенко, зав. кафедрой акушерства и гинекологии – д.м.н., профессор А. В. Чурилов).

Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к осуществлению научных исследований. Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствует полученное заключение комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Обследование и наблюдение пациентов проводились в Центральной городской клинической больнице № 6 г. Донецка. Перед началом обследования все пациентки были проинформированы о характере клинического исследования, назначении лекарственных препаратов и возможных побочных эффектах.

Выполненное исследование характеризуется как когортное, проспективное, контролируемое с элементами ретроспективного анализа. Формирование групп и подгрупп с целью оценки эффективности лечения проводилось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

В процессе выполнения диссертации предпринято последовательное, поэтапное использование общенаучных и специальных методов исследования. В основу методологии обследования пациенток с йодным дефицитом легла

программа исследования, включающая четыре этапа. Этапы исследования представлены на Рисунке 2.1.

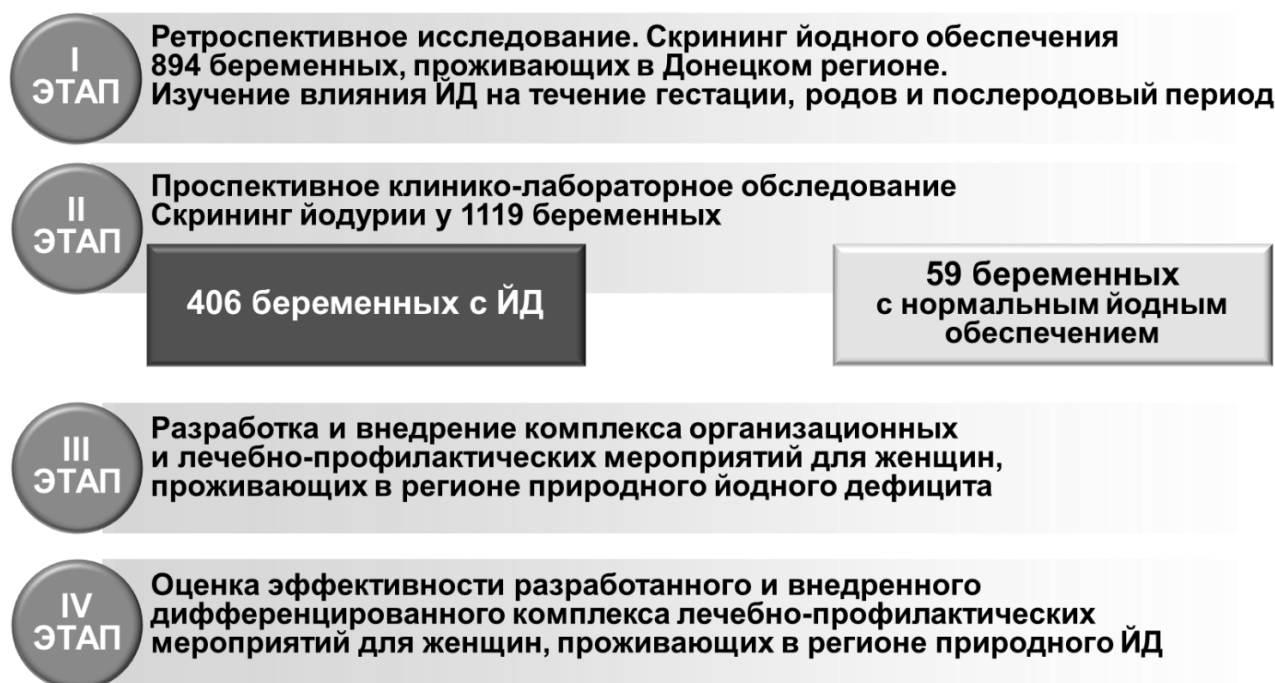


Рисунок 2.1 – Этапы исследования

На первом этапе, с целью изучения эффективности йодной профилактики беременных проживающих в Донецком регионе, проведено определение экскреции йода с мочой у 894 беременных, а также ретроспективно изучено влияние йодного дефицита на течение гестационного процесса у 889 беременных. Наряду с этим, проведено изучение влияния йодного дефицита на течение родов и послеродового периода у 260 из 889 женщин.

На протяжении 2008–2009 гг. обследовано 894 беременных проживающие в 8 населенных пунктах Донецкого региона. Методом случайной выборки в каждом населенном пункте было отобрано до 10 % беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях на момент проведения исследования.

В исследование не включались беременные с заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом, тяжелой экстрагенитальной патологией. Ретроспективно проведен сравнительный анализ течения беременности, родов и

послеродового периода у женщин с йодным дефицитом и нормальным уровнем йодного потребления.

На втором этапе для уточнения наличия, частоты и степени тяжести йодного дефицита у 1119 беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях в городе Донецке, произведено определение уровня экскреции йода с мочой в I триместре гестации.

Для дальнейшего проспективного исследования из 1119 беременных отобрано 465, из которых у 406 имелся йодный дефицит и 59 с нормальным уровнем потребления йода.

Критерии включения в исследование:

1. Информированное согласие беременной на участие в исследовании.
2. Срок гестации 6–8 недель.
3. Уровень экскреции йода с мочой:
 - менее 100 мкг/л – для основной группы;
 - 100–300 мкг/л – для группы практически здоровых беременных.

Критерии исключения из исследования:

1. Употребление препаратов йода беременными с йодным дефицитом.
2. Патология щитовидной железы: гипотиреоз, тиреотоксикоз, узловой зоб.
3. Сахарный диабет.
4. Наличие тяжелой соматической патологии.
5. Аутоиммунные заболевания: аутоиммунный тиреоидит, изоиммунизация по системе АВ0 и Rh-фактору, антифосфолипидный синдром.
6. Инфекционные заболевания.
7. Многоплодная беременность.
8. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

В дальнейшем, у всех включенных в исследование проведено изучение тиреоидного статуса – определение уровня ТТГ, fT_3 и fT_4 , АТ-ТПО, объема ЩЖ, расчет коэффициента fT_3 / fT_4 для определения минимальной тиреоидной дисфункции (недостаточности) [342].

Стратификация выборки на группы (А, В и С) осуществлялась по уровню йодурии и показателям функции щитовидной железы (Рисунок 2.2). В группу А вошли 154 беременные с изолированным йодным дефицитом: йодурия – менее 100 мкг/л, $fT_3 / fT_4 < 0,28$ и уровнем ТТГ $< 2,5$ мМЕ/л. Группу В составили 187 беременных с йодным дефицитом (экскреция йода с мочой менее 100 мкг/л), осложненным минимальной тиреоидной недостаточностью ($fT_3 / fT_4 \geq 0,28$) и уровнем ТТГ $< 2,5$ мМЕ/л. В группу С вошли 65 беременных с йодным дефицитом, наличием АТ-ТПО, уровень которых не превышал референтного значения ($< 30,0$ МЕ/мл) и уровнем ТТГ $\geq 2,5$ мМЕ/л. Группу практически здоровых беременных составили 59 женщин с нормальным йодным обеспечением (йодурия более 100 мкг/л).



Рисунок 2.2 – Формирование групп и подгрупп беременных для проспективного исследования с использованием стратификационной рандомизации

Для коррекции выявленного йодного дефицита всем беременным назначен калия йодид в дозе 250 мкг в сутки в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Беременные из группы практически здоровых получали калия йодид в дозе 200 мкг в сутки на прегравидарном этапе, а с момента наступления беременности доза калия йодида была увеличена в соответствии с рекомендациями до 250 мкг в сутки. Через 8–10 недель у всех включенных в исследование беременных повторно было проведено изучение экскреции йода с мочой.

Беременные с уровнем экскреции йода с мочой более 100 мкг/л были исключены из дальнейшего участия в исследовании.

Для дальнейшего исследования взяты беременные с йодным дефицитом (уровень экскреции йода с мочой менее 100 мкг/л):

- группа А – 83 беременные;
- группа В – 107 беременных;
- группа С – 59 беременных.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой коррекции йодного дефицита в течение 8–10 недель, а также возможность негативного влияния сохраняющегося недостатка йода в организме беременных, было решено продлить дотацию йода в дозе 250 мкг в сутки всем беременным, а женщинам в группах В и С для коррекции минимальной тиреоидной недостаточности назначить заместительную гормональную терапию препаратами тиреоидных гормонов (левотироксин) в соответствующих дозировках по назначению эндокринолога. В настоящее время назначение заместительной гормональной терапии беременным с наличием АТ-ТПО и уровнем ТТГ в первом триместре гестации 2,5 мМЕ/л и выше не противоречит рекомендациям ВОЗ. Целесообразность же назначения заместительной гормональной терапии у данной категории беременных носит рекомендательный характер. Однако, некоторыми клиницистами это принимается как руководство к действию, т.к. данные беременные входят в группу высокого риска развития аутоиммунного тиреоидита в послеродовом периоде. Этот вопрос до сих пор остается дискуссионным. Назначение же заместительной гормональной терапии (левотироксин) беременным с минимальной тиреоидной

недостаточностью на фоне йодного дефицита с целью коррекции тиреоидного статуса не имеет должного обсуждения в литературе. Согласно утверждениям ряда авторов целесообразно назначение левотироксина беременным данной категории с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений [52].

В связи с этим, учитывая этические соображения, для коррекции тиреоидного статуса беременным группы В совместно с эндокринологом назначена заместительная гормональная терапия (левотироксин).

Для проведения дальнейших исследований и подтверждения рабочей гипотезы произведена рандомизация беременных с йодным дефицитом данных групп (А, В и С) на подгруппы IA и IА, IB и IВ, IC и IC в зависимости от применяемого метода лечебно-профилактических мероприятий. Рандомизация проводилась независимо путем случайного распределения беременных, а также с учетом их желания получать предусмотренный нашей программой комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Таким образом, в начале проспективного исследования пациентки с йодным дефицитом были разделены на шесть подгрупп (AI, AII, BI, BII, CI и CII) и вошли в две группы, объединенные по принципу применяемого комплекса лечебно-профилактических мероприятий:

- беременные подгрупп AI, BI, и CI вошли в I (основную) группу и получали разработанный нами комплекс лечебно-профилактических мероприятий;

- беременные подгрупп AII, BII и CII вошли во II (сравнения) группу и получали терапию гестационных осложнений в соответствии с имеющимися унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи МЗ ДНР («Нормальные роды», «Кесарево сечение», «Невынашивание беременности», «Дистресс плода во время беременности и во время родов», «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия / Эклампсия и их осложнения», «Индукцированные роды», «Переношенная беременность», «Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями

почек и мочевыводящих путей», «Акушерские кровотечения», «Травматизм в родах», «Септические осложнения в родах»).

В группу III вошли беременные с нормальным йодным обеспечением (экскреции йода с мочой более 100 мкг/л), без минимальной тиреоидной недостаточности ($fT_3 / fT_4 < 0,28$) и уровнем ТТГ в I триместре гестации менее 2,5 мМЕ/л, получавшие калия йодид, начиная с прегравидарного периода, в соответствующих рекомендуемых дозировках (прегравидарный период – 200 мкг/сутки, период гестации – 250 мкг/сутки).

На третьем этапе исследования был разработан и внедрен в практику научно обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение гестационных и перинатальных осложнений у беременных с нарушением йодного обеспечения.

На четвертом этапе произведена клинико-лабораторная оценка эффективности разработанного и внедренного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение гестационных и перинатальных осложнений у беременных с нарушением йодного обеспечения.

При обследовании пациенток соблюдены деонтологические аспекты, исследование отвечает принципам Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (199–2000 гг.), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.), соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983 г.), правил Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных исследованиях и с другой целью (Council of Europe, Strasbourg, 1986 г.), и полностью исключает ограничение интересов пациента и нанесения вреда его здоровью, и всем этическим требованиям.

Работа выполнена в соответствии с поставленными целью и задачами исследования, для достижения и решения которых, наряду с общеклиническими, использованы современные, высокоинформативные лабораторные, в частности

гормональные и биохимические, а также инструментальные и статистические методы исследования.

2.2. Методы исследования

В работе использованы следующие методы исследования.

Общеклинические: сбор и оценка жалоб, анамнеза (соматического, гинекологического, репродуктивного, социального); объективное исследование (общий осмотр, антропометрия, термометрия, изучение гемодинамики); специальное акушерское исследование (наружное акушерское исследование, бимануальное, ЧСС плода). Осмотр эндокринолога.

Наряду с этим, проводился клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ мочи по Нечипоренко, анализ выделений, бактериологические исследования мочи и выделений из половых путей.

Изучение тиреоидного статуса проводилось в динамике гестации трижды в 6–8 недель, 14–16 и 31–32 недели.

Определение концентрации общего йода в моче выполнялось кинетическим методом – путем фотометрии реакционной среды в фиксированный интервал времени с использованием ионов мышьяка, церия и йода в кислой среде.

Принцип метода: определение микроколичеств йода (в виде йодид-иона) основано на его каталитическом действии на процесс восстановления церия (IV) мышьяком (III) (метод Кольтгоффа–Сэнделла в диапазоне 10–300 мкг/л (0,16–1,58 мкмоль/л). Скорость уменьшения интенсивности окраски раствора церия (IV) зависит от содержания йода и измеряется фотометрически при длине волны 405 нм.

Подготовка проб заключается в последовательной обработке образцов окислительной смесью при повышенной температуре с распадом всех органических компонентов мочи до неорганического состояния, с высвобождением связанного йода и переходом его в йодид-ион.

Нормальный уровень йодурии определялся в диапазоне 100–300 мкг/л. При йодурии менее 100 мкг/л диагностировался йодный дефицит.

Степени йодного дефицита (ВОЗ, 2001 г.):

- норма – 100–300 мкг/л;
- легкая степень (умеренный) – 50–99 мкг/л;
- средняя степень (выраженный) – 20–49 мкг/л;
- тяжелая степень – менее 20 мкг/л.

Функция тиреоидной системы изучалась путем определения уровня ТТГ, fT_4 , fT_3 , АТ-ТПО. Эти исследования производились радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия), «Sea Ire Sorin» (Франция). Нормальные урони гормонов гипофизарно-тиреоидной системы:

- ТТГ: 0,4–4,14 мМЕ/л;
- fT_3 : 2,5–5,8 пмоль/л;
- fT_4 : 11,5–23,0 пмоль/л;
- АТ-ТПО: < 30 МЕ/мл.

Наряду с этим проводилась оценка наличия минимальной тиреоидной недостаточности по отношению уровня свободного тироксина к уровню свободного трийодтиронина (fT_3 / fT_4) расчетным методом. При $fT_3 / fT_4 \geq 0,28$ у.ед. диагностировалась минимальная тиреоидная недостаточность, при $fT_3 / fT_4 < 0,28$ у.ед. – тиреоидная недостаточность отсутствует.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось с использованием линейного датчика (частота 5,0 и 7,5 мГц) на аппарате «Philips Envisor C» (Германия). Измерения осуществлялись при продольном и поперечном сканировании. Объем органа рассчитывался по формуле J. Brunn. Увеличение щитовидной железы (зоб) определялось при объеме железы 18,0 см³ и более.

Липидный обмен изучался по уровню общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности, индекса атерогенности.

Для определения содержания общего холестерина в сыворотке крови использовался набор жидких реагентов «Холестерин Liquid C» («Плива-Лахема», Чехия). Принцип этого метода заключается в последовательном превращении эфиров холестерина под влиянием ферментов холестеролэстеразы, холестеролоксидазы и пероксидазы в хинонимин, который дает розово-красное окрашивание. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации ХС в образце. Количественная оценка интенсивности окрашивания проводилась фотометрически на колориметре КФК-3. Концентрация ХС выражалась в ммоль/л. Холестерин ЛПВП определялся в надосадочной жидкости после осаждения пробы осаждающим раствором из набора «HDL-холестерин осаждающий раствор» («Плива-Лахема», Чехия).

Для определения содержания триглицеридов в сыворотке крови использовался набор жидких реагентов «Триглицериды Liquid C» («Плива-Лахема», Чехия). Принцип метода заключается в последовательном превращении триглицеридов под влиянием ферментов липазы, глицеролкиназы, глицерол-3-фосфатоксидазы и пероксидазы в хинонимин, который дает розово-красное окрашивание. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации ТГ в образце. Количественную оценку интенсивности окрашивания проводили фотометрически на колориметре КФК-3. Концентрация ТГ выражалась в ммоль/л.

Уровень ЛПНП, ЛПОНП и ИА определялся расчетным методом. Уровень ХС ЛПНП рассчитывался по формуле Фридвальда (если ТГ не превышали 4,0 ммоль/л):

$$\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2;$$

Уровень ЛПОНП рассчитывался по формуле Фридвальда:

$$\text{ЛПОНП (ммоль/л)} = \text{ХС} - \text{ЛПВП} - \text{ЛПНП};$$

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИА (у.ед.)} = (\text{ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}.$$

Гормональный статус изучался путем определения уровня прогестерона (Пг), кортизола (Кр), плацентарного лактогена (ПЛ) и эстриола (Э3) радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы

«Immunotech» (Чехия). Исследования производились в динамике в 6–8 недель, 28–30 и 35–36 недель гестации.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и плода производилось на аппарате «Philips Envisor C» (Германия) в каждом триместре гестации с определением общепринятых фетометрических показателей: бипариетального размера и окружности головки, лобно-затылочного размера, среднего диаметра живота и окружности живота, длины бедренной кости, предполагаемой массы плода, ультраструктуры плаценты и определения степени ее зрелости, а также биофизического профиля плода [343–345].

Доплерометрические измерения маточно-плацентарного кровотока производились методом триплексной доплерометрии с использованием ультразвукового сканера премиум класса «SONOLINE Elegra advanced» («Siemens», Германия) с помощью электронных датчиков: конвексного с частотой 3,5 мГц и линейного с частотой 8 мГц. Кровоток в артериях пуповины измерялся при сканировании в непосредственной близости от пупочного кольца плода. Доплерометрия в правой и левой маточных артериях проводилась при поперечном сканировании матки в участке нижнего сегмента. Кровоток в средней мозговой артерии плода определялся при горизонтальном сканировании головки плода на уровне ножек мозга и перекреста зрительных путей. Кривая скоростей оценивалась путем определения систоло / диастолического отношения, индекса резистентности, пульсационного индекса. Для оценки доплерографических гемодинамических показателей, которые характеризуют маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровотоки, использовалась классификация М. В. Медведева и соавторов [343].

Аntenатальная кардиотокография проводилась с 28 недель гестации для оценки состояния плода и характера его сердечной деятельности. Это исследование выполнялось на аппарате «Feta Safe-6» (Германия). Запись выполнялась на протяжении 30 минут со скоростью движения ленты 1 см / мин. Интерпретация полученных результатов осуществлялась по шкале оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода W. Fisher et al. [346]. Оценка 8–10 баллов свидетельствует о нормальном состоянии плода, 5–7 баллов указывает на

начальные признаки нарушения его жизнедеятельности, 4 балла и менее – на серьезные изменения состояния плода.

В ante- и интранатальном периодах кардиотокограммы классифицировали как нормальные, сомнительные и патологические.

Критериями нормальной кардиотокограммы являлись следующие признаки:

- базальный ритм в пределах 120–160 ударов / мин;
- амплитуда вариабельности базального ритма – 10–25 ударов / мин;
- децелерации отсутствуют;
- регистрируются 2 и более акцелерации на протяжении 10 минут записи.

Если такой тип кардиотокограммы обнаружен даже за короткий период исследования, то запись можно не продолжать.

Сомнительной кардиотокограмма считалась при выявлении:

- базального ритма в пределах 100–120 ударов / мин и от 160 до 180 ударов / мин;
- амплитуды вариабельности базального ритма между 5 и 10 ударами / мин более чем за 40 минут исследования или более 25 ударов / мин;
- отсутствия акцелераций более чем за 40 минут записи;
- спонтанных неглубоких и коротких децелераций.

При таком типе кардиотокограммы необходимо повторное исследование через 1–2 часа и применение других дополнительных методов исследования функционального состояния плода.

К патологическим типам кардиотокограмм относили следующие признаки:

- базальный ритм менее 100 или более 180 ударов / мин;
- вариабельность базального ритма менее 5 ударов / мин, наблюдаемая на протяжении более чем 40 минут записи (немой тип);
- выраженные вариабельные децелерации;
- поздние децелерации любого вида;
- длительные децелерации;

– синусоидальный тип, характеристиками которого является наличие частоты меньше 6 ударов / мин, амплитуды меньше 10 ударов / мин и продолжительность 20 минут и более.

Биофизический профиль плода. Определение биофизического профиля плода для получения объективной информации проводилось с начала III триместра беременности (Таблица 2.1) [346].

Таблица 2.1 – Критерии оценки биофизического профиля плода (A. Vintzileos, 1983)

Параметры	Балльная оценка		
	2	1	0
Нестрессовый тест	5 и более акцелераций с учащением сердцебиения плода не менее чем на 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с, связанные с движениями плода, за 20 мин	От 2 до 4 акцелераций с учащением сердцебиения плода не менее чем на 15 ударов и продолжительностью не менее 15 с, связанные с движениями плода, за 20 мин	1 и менее акцелераций за 20 мин
Двигательная активность плода	Не менее 3 генерализованных движений в течение 30 мин	1 или 2 генерализованных движения плода в течение 30 мин	Отсутствие генерализованных движений плода в течение 30 мин
Дыхательные движения плода	Не менее 1 эпизода дыхательных движений плода продолжительностью не менее 60 с за 30 мин	Не менее 1 эпизода дыхательных движений плода продолжительностью от 30 до 60 с за 30 мин	Отсутствие дыхательных движений плода или продолжительность менее 30 с за 30 мин
Мышечный тонус плода	1 эпизод и более возвращения конечностей плода из разогнутого в согнутое положение	Не менее 1 эпизода возвращения конечностей плода из разогнутого в согнутое положение	Конечности в разогнутом положении
Объём околоплодных вод (ОВ)	Вертикальный карман свободного участка вод 2–8 см	2 и более кармана ОВ величиной 1–2 см	Карман ОВ менее 1 см
Степень зрелости плаценты	Соответствует гестационному сроку	–	III степень зрелости в сроке до 37 нед.

Биофизический профиль плода включает в себя данные нестрессового теста (при КТГ) и показатели, определяемые при ультразвуковом сканировании: дыхательные движения плода, двигательная активность, тонус плода, объём околоплодных вод (ОВ), степень зрелости плаценты. Каждый параметр оценивают в баллах от 0 (патология) до 2 (норма). Баллы суммируют и получают показатель состояния плода. Сумма баллов 8–12 свидетельствовала о нормальном состоянии плода. Оценка биофизического профиля плода 6–7 баллов указывала на сомнительное состояние плода. Сумма баллов 4–5 и менее – показатель выраженной гипоксии плода и высокого риска развития перинатальных осложнений.

Морфологические исследования. Проведено сравнительное морфологическое изучение плацент с использованием современных общегистологических и гистохимических методик исследования. Исследование проводилось на базе отдела патоморфологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Кусочки ткани плаценты, фиксированные в 10 % растворе холодного нейтрального формалина, заливались в парафин по стандартной методике. На ротационном микротоме МПС-2 изготавливались серийные гистологические срезы толщиной $5,0 \pm 1,0$ мкм, которые затем окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по Вергоффу, на фибрин по Шуенинову, толуидиновым синим при pH 2,6 и 5,3, ставилась ШИК-реакция с обработкой контрольных срезов амилазой.

Гистологическое исследование осуществлялось с помощью микроскопа «Hund H500» (Германия). Микрофотографии выполнены с помощью цифровой видеокамеры для микроскопа «DCM510» (USB 2.0) 5M pixels CMOS chip, соединенной с персональным компьютером и сохранены в базе данных компьютера.

Состояние новорожденных оценивалось по данным клинического обследования после рождения (на первой и 5-й минуте) по 10-балльной шкале V. Apgar (1965), проявления дыхательных нарушений – по шкале

V. Silverman (1965). Совместно с неонатологом проводился осмотр новорожденных сразу после рождения, измерялась их масса тела, окружность головки и грудной клетки. В течение неонатального периода определялся неврологический статус, динамика основных антропометрических показателей, частота заболеваемости и нозологические формы. По показаниям новорожденным проводились нейросонография и микробиологические исследования. При необходимости новорожденные переводились в специализированные отделения для дообследования и лечения.

Изучение функции эндотелия сосудов проводилось в пробе реактивной гиперемии (РГ). Для изучения вазорегулирующей функции эндотелия использовался метод, предложенный D. Celermajer et al. [347; 348], основанный на оценке способности эндотелия вызывать дилатацию сосудов в ответ на ускорение кровотока. Подобный эффект можно объяснить тем, что увеличение скорости кровотока в сосуде приводит к возникновению напряжения сдвига на эндотелиальных клетках и их деформации [349]. Это, в свою очередь, способствует активации ионных каналов в мембране эндотелиоцитов и увеличению содержания кальция в цитоплазме. В результате этих процессов увеличивается синтез эндотелиального релаксирующего фактора, что и вызывает расширение артерий [350; 351]. Была установлена связь изменения диаметра артерий с ростом напряжения сдвига эндотелиальных клеток. Исследование проводилось на плечевой артерии с помощью линейного датчика 10 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Ultramark-8» (США). Считается, что кровообращение предплечья человека может служить адекватной моделью для изучения функционального состояния сосудов *in vivo* [352]. Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измерялся на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Перед исследованием пациентка находилась в положении полусидя в состоянии покоя в течение 5 минут при температуре воздуха в помещении 22–25°C. Исходно измерялся диаметр сосуда и скорость артериального кровотока в диастолу, после чего для получения

ускоренного кровотока вокруг предплечья накладывали манжету сфигмоманометра ниже места локации плечевой артерии и накачивали до давления, превышающего систолическое на 50 мм рт. ст.

Оригинальная методика изучения вазорегулирующей функции эндотелия [347] предполагает окклюзию плечевой артерии в течение 5 минут, что является травматичным и плохо переносится беременными. С учетом особенностей обследуемого контингента использовался модифицированный метод [353]. Для предотвращения геморрагических осложнений время окклюзии было уменьшено до 2,5 мин. Непосредственно после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 с (фаза реактивной гиперемии) измерялась скорость кровотока в артерии. Через 30,0; 60,0; 90,0 и 120,0 с оценивался ее диаметр. По данным литературы именно такое время необходимо для максимальной дилатации сосуда [354]. Дальнейшее наблюдение за диаметром сосуда обнаружило его запоздалое увеличение (через 3–5 мин после снятия манжеты сфигмоманометра). В связи с этим, в случае регистрации у пациентов констрикции плечевой артерии или отсутствия ее расширения через 60–90 с реактивной гиперемии, дополнялся протокол исследования последующими измерениями диаметра сосуда через каждые 30 с в течение 5 мин. Это позволило выявить отсроченную вазодилатацию. ЭЗВД рассчитывалась как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному и в норме составила 10 % и более.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «STATISTICA 6.5». На первом этапе рассчитывали групповые показатели суммарной описательной статистики. Формат представления данных по тексту и в таблицах следующий: средняя арифметическая величина (M), ошибка средней (m), медиана (Me), квартили (Q25 и Q75), минимум (min) и максимум (max) значений переменных.

Для выбора критерия оценки статистической значимости различий проверяли соответствие формы распределения нормальному, используя критерий Колмогорова–Смирнова, а также контролировали равенство

генеральных дисперсий с помощью F-критерия Фишера. Учитывая, что этим условиям удовлетворяла лишь часть эмпирических распределений количественных признаков, проверку гипотезы о равенстве генеральных средних во всех случаях проводили при помощи непараметрического критерия Крускала–Уоллиса (для множественных сравнений несопряженных групп). Парное межгрупповое сравнение показателей производили с помощью U-критерия Манна–Уитни для независимых переменных, для зависимых (сопряженных) переменных сравнение показателей в динамике производили с помощью T-критерия Вилкоксона. При качественных признаках общее межгрупповое различие находилось по t-критерию Стьюдента и χ^2 . Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$ [355]. Также проводили корреляционный анализ методом ранговой корреляции Спирмена.

2.3. Оценка репрезентативности выборки к генеральной совокупности

В связи с отсутствием официальных данных о распространенности йодного дефицита у беременных Донецкой области, параметрами генеральной совокупности по данному критерию явились данные, полученные нами при обследовании йодурии 894 беременных, проживающих в Донецкой области.

После проведения исследования йодурии у 1119 беременных, проживающих в Донецком регионе (в сроке гестации 6–10 нед.) нами, в соответствии с критериями включения / исключения, для дальнейшего исследования отобрано 465 беременных (Таблица 2.2).

Несмотря на имеющиеся различия уровня медианы йодурии, во всех указанных группах ее уровень соответствовал умеренному йодному дефициту и составил 63,94 мкг/л – у беременных в группе ретроспективного исследования, 76,27 мкг/л – в группе беременных, обследованных проспективно, и 71,8 мкг/л – в группе беременных, отобранных для исследования. У $14,1 \pm 1,0$ % (158) беременных отмечен нормальный уровень йодного потребления, что соотносится с уровнем экскреции йода с мочой более 100, но менее 250 мкг/л, у $1,1 \pm 0,3$ % (12) – более чем

адекватный уровень йодного потребления – экскреция йода с мочой 250–499 мкг/л, а $84,8 \pm 1,1 \%$ (949) беременных имели недостаточный уровень йодного потребления с экскрецией йода с мочой менее 100 мкг/л.

Таблица 2.2 – Репрезентативность выборки к генеральной совокупности (n / P $\pm$ p, %)

Йодурия мкг/л	Выборка		
	Данные ретроспективного исследования, n = 894	Данные проспективного исследования, n = 1119	Группа проспективного исследования, n = 465
250–499	5 $0,6 \pm 0,2$	12 $1,1 \pm 0,3$	–
100–249	112 $12,5 \pm 1,1$	158 $14,1 \pm 1,0$	59 $12,67 \pm 1,5$
< 100	777 $86,9 \pm 1,1$	949 $84,8 \pm 1,1$	406 $87,3 \pm 1,5$
50–99	416 $46,5 \pm 1,7$	524 $46,8 \pm 1,5$	219 $47,1 \pm 2,3$
20–49	335 $39,7 \pm 1,6$	408 $36,5 \pm 1,4$	181 $38,9 \pm 2,3$
< 20	6 $0,7 \pm 0,3$	17 $1,5 \pm 0,4$	6 $1,3 \pm 0,5$
Медиана йодурии	63,94	76,27	71,8

Следует также отметить, что не установлено статистически значимой разницы частоты встречаемости йодного дефицита различной степени тяжести между представленными группами беременных, что подтверждает репрезентативность выборки беременных, отобранных для исследования, $p > 0,05$. В трех представленных группах не было беременных с избыточным уровнем потребления йода (йодурия более 500 мкг/л, согласно рекомендациям ВОЗ). Выявленные в процессе ретроспективного и проспективного исследования беременные с более чем адекватным уровнем потребления йода (йодурия 250–499 мкг/л), встречавшиеся, соответственно в $0,6 \pm 0,2 \%$ (5) и $1,1 \pm 0,3 \%$ (12) случаях, не были включены в группу для дальнейшего исследования.

Из 465 беременных, отобранных для дальнейшего исследования, $12,7 \pm 1,5 \%$ (59) не имели йодного дефицита (уровень йодурии превышал 100 мкг/л), а медиана йодурии находилась в пределах адекватного уровня йодного потребления (100–249 мкг/л).

Йодный дефицит имели $87,3 \pm 1,5 \%$ (406) беременных (уровень йодурии менее 100 мкг/л), среди которых у $47,1 \pm 2,3 \%$ (219) отмечен йодный дефицит легкой степени (йодурия 50–99 мкг/л), у $38,9 \pm 2,3 \%$ (181) выявлен йодный дефицит средней степени тяжести (йодурия 20–49 мкг/л), а $1,3 \pm 0,5 \%$ (6) беременных имели тяжелый йодный дефицит (йодурия менее 20 мкг/л). Данные частоты и степени выраженности йодного дефицита беременных, отобранных для дальнейшего обследования, не имели статистических различий ($p > 0,05$) с показателями частоты и степени выраженности йодного дефицита беременных, участвующих в ретроспективном и проспективном исследовании.

Таким образом, в результате проведенного анализа не выявлено статистически значимых отличий между медианой йодурии и соотношением частоты и степени тяжести йодного дефицита во всех представленных выборках. Данное обстоятельство позволяет утверждать, что все данные, которые будут получены при проведении клинического исследования, могут быть перенесены на генеральную совокупность.

ГЛАВА 3

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЙОДНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БЕРЕМЕННЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЙОДНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ С ТЕЧЕНИЕМ ГЕСТАЦИИ И ЕЕ ИСХОДОМ

3.1. Анализ эффективности йодной профилактики среди беременных, проживающих в Донецком регионе

На начало проведения исследовательской работы (2008–2009 гг.) официальных эпидемиологических данных о наличии и степени выраженности ЙД и эффективности его коррекции у беременных, проживающих в Донецком регионе, являющимся регионом природного ЙД, не найдено. В связи с этим проведено обследование 894 беременных, проживающих в 8 населенных пунктах Донецкой области. Методом случайной выборки в каждом населенном пункте было отобрано до 10 % беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях. Из 894 обследованных в I триместре гестации экскреция йода с мочой определена у 301 беременной, во II триместре – у 291 беременной и в III триместре – у 302 беременных. В исследование не включались беременные с заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом, тяжелой экстрагенитальной патологией.

Путем анкетирования проводилась оценка йодной профилактики, а также социального и материально-бытового уровня жизни беременных. Ретроспективно проводился клинико-статистический анализ соматического, гинекологического статуса, а также клиническая оценка течения беременности, родов и послеродового периода.

Оценка уровня потребления йода беременными осуществлялась по данным уровня йодурии в суточной моче. При оценке наличия и тяжести йодного дефицита учитывалась распространенность зоба по данным пальпации щитовидной железы.

Всего обследовано 894 беременные в возрасте от 16 до 46 лет, средний возраст – $26,10 \pm 4,95$ года. В возрасте от 16 до 20 лет было 10,2 % (91 беременная), 21–30 лет

– 65,7 % (587 беременных), 31–40 лет – 14,3 % (128 беременных), старше 40 лет – 9,8 % (88 беременных).

Среди обследованных высшее образование имели 31,0 % (277 беременных), незаконченное высшее образование – 12,0 % (107 беременных), среднее и среднее специальное – 57 % (510 беременных).

Установлено, что на момент обследования в официальном браке состояли 75,1 % (671 беременная), в гражданском браке – 17,1 % (153 беременные), незамужние – 7,8 % (70 беременных). У 88,6 % (730 беременных) женщин, состоявших в браке, на момент обследования мужа имели постоянную оплачиваемую работу, не имели постоянной работы и соответственно не имели постоянные доходы мужа 11,4 % женщин (94 беременных). Среди замужних беременных 43,0 % (354 женщины) имели постоянную работу, 24,0 % (198 женщин) – непостоянную работу, каждая третья (33,0 % – 272 женщины) на момент обследования не работала. Среди незамужних беременных 30,0 % (21 женщина) имела постоянную работу, 70,0 % (49 женщин) не имели постоянной работы. При этом обследованные беременные оценили свой уровень жизни как высокий в 1,2 % случаях (11 женщин), средний – 80,8 % (722 женщины), низкий – 13,1 % (117 женщин), затруднились ответить на поставленный вопрос 4,9 % (44 женщин) обследованных. Из всех обследованных беременных проживали в квартирах 64,4 % (576 женщин), в частных домах и имели приусадебный участок – 34 % (304 женщины), проживали в общежитиях – 1,6 % (14 женщин). Средняя площадь жилья на одного члена семьи составила $17,7 \pm 0,6 \text{ м}^2$ (от 3 м^2 до 100 м^2). В целом 77,2 % (690 беременных) проживали в условиях, где на одного члена семьи приходилось 12 м^2 жилой площади и более. Однако, нами установлено, что каждая пятая беременная проживала в стесненных условиях – площадь жилья на одного члена семьи составляла менее 12 м^2 .

Анализ потребления беременными белковой пищи позволил установить, что ежедневно в рационе присутствовали мясо и мясные продукты у 42,2 % (377 беременных), 3–4 раза в неделю – у 36,9 % (330 беременных), редко (1 и менее раза в неделю) употребляли мясо и мясные продукты 20,8 % (186 беременных).

Рыбу, рыбные продукты, а также морепродукты ежедневно употребляли в пищу 2,1 % (19 беременных), 3–4 раза в неделю – 24,3 % (217 беременных), редко (1 и менее раза в неделю) – 72,0 % (644 беременных), не употребляли по различным причинам – 1,6 % (14 беременных) обследованных. Молочные продукты (молоко, сыр, творог, сметана, кефир, йогурт) употребляли в пищу ежедневно – 23,0 % (206 беременных), 3–4 раза в неделю – 67,0 % (599 беременных), редко – 8,4 % (75 беременных), не употребляли по различным причинам – 1,6 % (14 беременных). Свежие фрукты и овощи ежедневно употребляли в пищу 73,3 % (655 беременных), 3–4 раза в неделю – 22,7 % (203 беременные), редко (1 и менее раза в неделю) – 4,0 % (36 беременных).

Несмотря на то, что о наличии йодного дефицита были осведомлены 87,0 % (778 беременных) из 894, лишь 16,6 % (148 беременных) проводили йодную профилактику (Таблица 3.1). С профилактической целью 12,0 % (107 беременных) принимали комплексные витаминно-минеральные препараты, содержащие йод.

Таблица 3.1 – Особенности и эффективность проводимой йодной профилактики у беременных, проживающих в Донецком регионе (n / %)

Объем йодной профилактики	Медиана йодурии, мкг/л			
	100–400 n = 112	< 100 n = 777	> 400 n = 5	Медиана йодурии
Не получали йодную профилактику, n = 746	58 / 51,8	683 / 87,9	5 / 100,0	61,76
Получали йодную профилактику, n = 148	54 / 48,2	94 / 12,1	0 / 0,0	65,37
Вит. + йод, n = 23 (15,5%)	10 / 8,9	13 / 1,7	0 / 0,0	69,34
Вит. + йод + йодированная соль n = 84 (56,8%)	35 / 31,3	49 / 6,3	0 / 0,0	74,62
Йодированная соль регулярно n = 30 (20,3%)	8 / 7,1	22 / 2,8	0 / 0,0	67,58
Йодированная соль не регулярно, n = 11 (7,4%)	1 / 0,9	10 / 1,3	0 / 0,0	62,81
В целом по группе				63,94

Среди них 2,6 % (23 беременные) получали только комплексные витаминно-минеральные препараты, содержащие 150 мкг йода, а 9,4 % (84 беременные) получали комплексные витаминно-минеральные препараты, содержащие 150 мкг йода совместно с йодированной солью. Следует отметить, что массовую йодную профилактику йодированной солью получали 14,0 % (125 беременных), среди которых 12,8 % (114 беременных) регулярно применяли в домашнем хозяйстве йодированную соль (более 6 месяцев в год), а редкое использование йодированной соли (эпизодически менее 1 месяца в год) отметили 1,2 % (11 беременных) обследованных. Только йодированную соль с целью йодной профилактики получали 4,9 % (44 беременные) обследованных. При этом регулярно использовали йодированную соль 3,4 % (30 беременных), а нерегулярно – 1,2 % (11 беременных) обследованных.

При анализе йодурии у беременных, проживающих в Донецком регионе, установлено, что медиана экскреции йода с мочой составила 63,94 мкг/л, что, согласно классификации ВОЗ, соответствует йодному дефициту легкой степени тяжести. Данный показатель на 29,1 % ниже показателя по Украине (90,14 мкг/л) [55].

Это, на наш взгляд, связано в первую очередь с тем, что в данном исследовании оценка экскреции йода с мочой проводилась у женщин во время беременности, которая сопровождается повышением потребности в йоде.

По результатам нашего исследования установлено, что всего лишь 12,5 % (112 беременных) обследованных, проживающих в Донецком регионе, имели нормальный уровень йодного потребления с экскрецией йода с мочой – 100–400 мкг/л. Чрезмерное потребление йода отмечено у 0,6 % (5 беременных) обследованных (экскреция йода с мочой превышала 400 мкг/л). Недостаточное йодное обеспечение (экскреция йода с мочой менее 100 мкг/л) установлена у 86,9 % (777 беременных) (Таблица 3.1).

Из всех обследованных беременных с йодным дефицитом в 0,6 % случаев (5 беременных) выявлен тяжелый йодный дефицит (Ме йодурии менее 20 мкг/л), йодный дефицит средней степени тяжести (Ме йодурии – 20–49 мкг/л)

зарегистрирован в 39,7 % случаев (355 беременных), а легкой степени (Ме йодурии – 50–99 мкг/л) – в 46,6 % случаев (417 беременных).

При анализе уровня экскреции йода с мочой у беременных, получавших йодную профилактику (Таблица 3.1), установлено, что в регионе природного йодного дефицита массовая йодная профилактика для беременных йодированной солью не эффективна, также как и применение комплексных витаминно-минеральных препаратов содержащих йодид калия в суточной дозе 150 мкг. Одновременное применение йодированной соли и йодида калия в дозе 150 мкг также не компенсировало потребности в йоде беременных, проживающих в регионе природного легкого йодного дефицита. Медиана йодурии беременных, не получавших йодную профилактику и получавших ее вышеперечисленными методами, не имеет статистически значимой разницы, как между собой, так и в сравнении с медианой йодурии в Донецком регионе, составив: 61,76; 65,37 и 63,94 мкг/л. Медиана йодурии у беременных, получавших различную йодную профилактику: витаминно-минеральные комплексы, содержащие йодид калия в суточной дозе 150 мкг; йодированную соли и витаминно-минеральные комплексы; регулярное употребление йодированной соли в домашнем хозяйстве и нерегулярное употребление йодированной соли, хоть и была выше, в сравнении с показателем по Донецкому региону (69,34; 74,62; 67,58; 62,81 и 63,94 мкг/л, соответственно), тем не менее, не имела статистической разницы ($p > 0,05$), как в сравнении между данными группами, так и с показателем по региону в целом, и соответствовала йодному дефициту легкой степени.

Следует отметить, что среди беременных с нормальным уровнем экскреции йода с мочой чаще встречались женщины не получавшие йодную профилактику (51,8 % (58 беременных)), а получавших йодную профилактику (витаминно-минеральные препараты содержащие йодид калия в суточной дозе 150 мкг, одновременно принимавшие йодированную соль и витаминно-минеральные препараты содержащие йодид калия в суточной дозе 150 мкг, а также регулярно принимавшие йодированную соль) оказалось 48,2 % обследованных (54 беременные).

При ретроспективном анализе медицинской документации («Обменная карта родильного дома, родильного отделения больницы» форма первичной учетной документации № 113 / у Приказ МЗ ДНР от 02.06.2015 № 012.1 / 41) установлено (Таблица 3.2), что во время консультативного осмотра беременных эндокринологом пальпаторно было выявлено увеличение щитовидной железы в 5,0 % случаев (45 беременных).

Таблица 3.2 – Уровень йодурии и частота зоба у беременных в различные сроки гестации

Триместр беременности	Частота зоба (n / P ± m, %)	Уровень йодурии, мкг/л (M ± m)
I, n = 889	10 1,1 ± 0,4	68,68 ± 3,54
II, n = 873	10 1,1 ± 0,4	55,18 ± 2,09 [#]
III, n = 882	25 2,8 ± 0,6*	68,54 ± 2,86
Примечания. 1. * – различия статистически значимы (p = 0,003) с I и II триместром. 2. [#] – различия статистически значимы (p < 0,05) с I и III триместром.		

В I и во II триместре гестации увеличение щитовидной железы выявлено в 10 случаях (по 1,1 ± 0,4 % наблюдений). В III триместре гестации пальпаторное увеличение щитовидной железы выявлено у 25 беременных (2,8 ± 0,6 % случаев) (Таблица 3.2), что имело статистически (p < 0,05) значимую разницу с I и II триместром. При этом средние уровни йодурии по триместрам отличались. Во II триместре гестации был выявлен наименьший уровень йодурии (p = 0,005) в сравнении с I и III триместрами, составив 68,68 ± 3,54; 55,18 ± 2,09 и 68,54 ± 2,86 мкг/л, соответственно в I, II и III триместрах гестации. Различий уровня йодурии между I и III триместрами гестации не установлено, p > 0,05.

В зависимости от места проживания беременных в Донецком регионе выявлены следующие показатели йодного обеспечения (Таблица 3.3). Наименьшая обеспеченность йодом установлена у беременных, проживающих в Красноармейске, у которых средний уровень экскреции йода с мочой составил

43,95 ± 3,55 мкг/л, а медиана йодурии – 38,28 мкг/л; наибольшая – у проживающих в Константиновке – у них средний уровень экскреции йода с мочой – 74,58 ± 4,48 мкг/л, а медиана йодурии – 68,86 мкг/л.

Таблица 3.3 – Степень тяжести йодного дефицита и уровень йодурии у беременных в различных городах Донецкого регион

Степень тяжести йодного дефицита	Населенный пункт	Показатель йодурии (мкг/л)	
		Me (мкг/л)	M ± m (мкг/л)
Средняя	г. Красноармейск	38,28	43,95 ± 3,55
	г. Харцызск	40,52	58,29 ± 8,08
	г. Мариуполь	47,95	52,32 ± 3,06
Легкая	г. Доброполье	57,60	63,34 ± 5,08
	г. Донецк	65,53	71,00 ± 2,93
	г. Константиновка	68,86	74,58 ± 4,48
	г. Краматорск	59,86	72,47 ± 4,59
	пгт. Первомайское	65,20	67,61 ± 6,57
	В целом по региону	63,94	64,60 ± 1,67

У обследованных беременных, проживающих в городах Доброполье, Донецк, Краматорск, Мариуполь, Харцызск, пгт. Первомайское средние уровни экскреции йода с мочой находились в диапазоне от 52,32 ± 3,06 до 72,47 ± 4,59 мкг/л, а медиана йодурии – от 40,52 до 65,53 мкг/л.

В целом, по Донецкому региону средний уровень экскреции йода с мочой составил – 64,60 ± 1,67 мкг/л, а медиана йодурии – 63,94 мкг/л. Согласно медиане йодурии у обследованных беременных, проживающих в городах Красноармейск, Мариуполь и Харцызск, констатируется йодный дефицит средней степени тяжести (Me йодурии от 20 до 50 мкг/л). В других городах установлен йодный дефицит на уровне легкой степени (Me йодурии от 50 до 100 мкг/л).

Таким образом, настоящим исследованием установлено, что проводимая йодная профилактика йодированной солью, витаминно-минеральными

комплексами, содержащими 150 мкг йода, а также совместное использование йодированной соли и витаминно-минеральных комплексов с йодом беременными, проживающими в регионе природного йодного дефицита, которым является Донецкий регион, не имеет соответствующей эффективности (Ме йодурии у данного контингента беременных составила 65,37 мкг/л, а среди беременных, не получавших йодную профилактику, была несколько ниже – 61,76 мкг/л). Среди беременных, проживающих на территории Донецкого региона, выявлен йодный дефицит, соответствующий легкой степени тяжести, согласно классификации ВОЗ (Ме йодурии составила 63,94 мкг/л). Также установлена четкая взаимосвязь уровня йодурии с местом проживания, что может характеризовать обеспеченность йодом продуктов питания населения в конкретном регионе проживания, а также некоторые традиции питания. Взаимосвязь наличия и степени тяжести йодного дефицита с социальным статусом и уровнем жизни беременных не установлена.

3.2. Статистический анализ анамнеза, течения гестации, родов и послеродового периода у женщин, имеющих йодный дефицит во время беременности

Нами проведен ретроспективный статистический анализ соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза у 889 беременных в зависимости от уровня экскреции йода с мочой. В связи с немногочисленностью группы беременных с повышенной (> 400 мкг/л) экскрецией йода с мочой (5 женщин (0,6 %)), а также невозможностью ретроспективно провести анализ данного явления, эта группа беременных не включалась в дальнейший анализ. Таким образом, в дальнейшем рассматривались медицинские документы 889 беременных ($894 - 5 = 889$). Из них в группу I были включены 112 беременных без йодного дефицита (экскреция йода с мочой более 100 мкг/л), а во II группу – 777 беременных с йодным дефицитом (экскреция йода с мочой менее 100 мкг/л).

Следует указать, что у беременных с наличием йодного дефицита отмечен статистически значимо больший возраст ($27,9 \pm 0,68$ лет) в сравнении с

беременными, имевшими нормальный уровень йодного потребления ($26,1 \pm 0,6$ лет), $p < 0,05$. Наряду с этим, во II группе повторнобеременных было больше в сравнении со I группой – соответственно 589 ($75,8 \pm 1,5$ %) и 74 ($66,1 \pm 4,5$ %) женщины ($p = 0,016$).

В Таблице 3.4 представлены данные о характере и частоте соматической патологии у обследованных беременных. Из нее видно, что беременные с наличием йодного дефицита имели статистически значимо ($p < 0,05$) большую частоту соматической патологии в сравнении с беременными без йодного дефицита, которая встречалась соответственно в 194 ($25,0 \pm 1,6$ %) и 12 ($10,7 \pm 2,9$ %) случаях.

Особо важно отметить наличие таких воспалительных процессов, как хронический пиелонефрит и хронический тонзиллит, а также гипертонической и мочекаменной болезней у беременных с йодным дефицитом, что статистически значимо превышало аналогичные показатели у беременных с нормальным уровнем йодного потребления, $p < 0,05$. Наряду с этим, у беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения не встречались такие заболевания как хронический гайморит, колит и цистит, отмеченные у беременных с ЙД.

При анализе гинекологического и репродуктивного анамнеза (Таблица 3.5) установлено, что беременные с ЙД имели статистически ($p < 0,05$) большую частоту гинекологической патологии, которая встречалась у них в каждом третьем случае ($32,7 \pm 1,7$ %), в сравнении с беременными, не имеющими ЙД ($11,6 \pm 3,0$ % случаев).

У беременных с ЙД наиболее часто встречались воспалительные заболевания женских половых органов, опухоли матки и придатков, нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, самопроизвольные аборт, отмечавшиеся статистически чаще в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного обеспечения ($p < 0,05$). В то же время, частота преждевременных родов, опухолей яичников и медицинских абортов не имела статистических различий между представленными группами ($p > 0,05$).

У беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения в отличие от беременных с ЙД, не отмечалось случаев гиперпластических процессов эндометрия,

бесплодия, внематочных беременностей, а также лейомиомы матки ($p < 0,05$). С одинаковой частотой в обеих группах встречались кисты яичников и преждевременные роды ($p > 0,05$). Беременные обеих групп одинаково часто прерывали беременность путем медицинских аборт ($p > 0,05$).

Таблица 3.4 – Характер и частота соматической патологии у обследованных беременных (n / P $\pm$ m, %)

Патология	I группа (n = 112)	II группа (n = 777)
Гипертоническая болезнь	2 1,8 $\pm$ 1,3	33 4,2 $\pm$ 0,7
Вегето-сосудистая дистония	2 1,8 $\pm$ 1,3	14 1,8 $\pm$ 0,5
Пролапс митрального клапана	1 0,9 $\pm$ 0,9	13 1,7 $\pm$ 0,5
Хронический бронхит	1 0,9 $\pm$ 0,9	7 0,9 $\pm$ 0,3
Хронический тонзиллит	1 0,9 $\pm$ 0,9	25 3,2 $\pm$ 0,6*
Хронический гайморит	0 0,0	6 0,8 $\pm$ 0,30
Хронический холецистит	1 0,9 $\pm$ 0,9	15 1,9 $\pm$ 0,5
Хронический колит	0 0,0	3 0,4 $\pm$ 0,2
Ожирение	1 0,9 $\pm$ 0,9	11 1,4 $\pm$ 0,4
Хронический пиелонефрит	1 0,9 $\pm$ 0,9	25 3,2 $\pm$ 0,6*
Мочекаменная болезнь	2 1,8 $\pm$ 1,3	36 4,6 $\pm$ 0,8*
Хронический цистит	0 0,0	6 0,8 $\pm$ 0,30
Общее количество	12 10,7 $\pm$ 2,9	194 25,0 $\pm$ 1,6*
Примечание – * – различия между сравниваемыми группами статистически значимы ($p < 0,05$).		

Наряду с этим был проведен ретроспективный статистический анализ течения гестации, родов и послеродового периода у 260 женщин, среди которых

в подавляющем большинстве (219 (84,2 %) женщин) случаев во время беременности регистрировался йодный дефицит (экскреция йода с мочой не превышала 100 мкг/л) – они составили II группу, тогда как 15,8 % (41 беременная) имели нормальный (100–400 мкг/л) уровень экскреции йода с мочой во время данной беременности – они составили I группу.

Таблица 3.5 – Особенности гинекологического и репродуктивного анамнеза беременных с различным уровнем экскреции йода с мочой (n / P ± m, %)

Заболевания	I группа n = 112	II группа n = 777
Воспалительные заболевания женских половых органов (ЖПО)	3 2,7 ± 1,5	76 9,8 ± 1,1*
Опухоли женских половых органов:	1 0,9 ± 0,9	26 3,3 ± 0,6*
– кисты яичников	1 0,9 ± 0,9	17 2,2 ± 0,5
– лейомиома матки	0 0,0	9 1,2 ± 0,4
Гиперплазия эндометрия	0 0,0	6 0,8 ± 0,3
Нарушение менструального цикла	1 0,9 ± 0,9	25 3,2 ± 0,6*
Бесплодие	0 0,0	11 1,4 ± 0,4
Невынашивание беременности, в т.ч:	3 2,7 ± 1,5	47 6,0 ± 0,9
– самопроизвольный аборт	2 1,8 ± 1,3	40 5,1 ± 0,8*
– преждевременные роды	1 0,9 ± 0,9	7 0,9 ± 0,3
Медицинские аборт	5 4,5 ± 2,0	49 6,3 ± 0,9
Внематочная беременность	0 0,0	14 1,8 ± 0,5
Всего	13 11,6 ± 3,0	254 32,7 ± 1,7*
Примечание – * – различия между сравниваемыми группами статистически значимы (p < 0,05).		

Возраст обследованных женщин колебался от 16 до 36 лет и имел статистически значимое различие между группами, составив соответственно во II и I группе $27,50 \pm 0,34$ и $26,62 \pm 0,30$ лет ($p < 0,05$). Повторнобеременных во II группе также было вдвое больше, чем в I группе – соответственно $44,7 \pm 3,4$ % (98 женщин) и $22,0 \pm 6,5$ % (9 женщин) ($p < 0,05$).

В ходе ретроспективного анализа установлено, что беременные, имеющие недостаточное йодное обеспечение имели большее количество гестационных осложнений (Таблица 3.6). Наиболее частыми среди них были анемия беременных, преэклампсия, угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность и многоводие, встречавшиеся у беременных с йодным дефицитом соответственно в 1,6; 3,6; 2,1; 2,3 и 2,6 раза чаще в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления ($p < 0,05$).

Таблица 3.6 – Характер и частота осложнений гестации у беременных с йодным дефицитом (n / P $\pm$ m, %)

Осложнение	I группа (n = 41)	II группа (n = 219)
Анемия	8 $19,5 \pm 6,2$	70 $32,0 \pm 3,2^*$
Преэклампсия	2 $4,9 \pm 3,4$	39 $17,8 \pm 2,6^*$
Угроза прерывания	5 $12,2 \pm 5,6$	56 $25,6 \pm 2,9^*$
Плацентарная недостаточность	4 $9,8 \pm 4,6$	49 $22,4 \pm 2,8^*$
Многоводие	2 $4,9 \pm 3,4$	28 $12,8 \pm 2,3^*$
Примечание – * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).		

Настоящая беременность завершилась самопроизвольным абортom у 3-х ($1,4 \pm 0,8$ %) женщин II группы, среди женщин I группы таких исходов не отмечалось (Таблица 3.7). Беременности у всех женщин I группы и у подавляющего большинства женщин II группы ($98,6 \pm 0,8$ %) завершились родами ($p > 0,05$).

Частота преждевременных родов (до 37-й недели гестации) в обеих группах не имела статистически значимой разницы ($p > 0,05$), тогда как у беременных с йодным дефицитом в сравнении с беременными с нормальным уровнем йодного потребления частота родов в срок (38–41 неделя гестации) была статистически меньше ($p < 0,001$), а частота запоздалых родов (42 и более недели гестации) в 8,4 раза чаще ($p < 0,001$).

Таблица 3.7 – Исходы беременностей у женщин с различным уровнем йодного потребления, $n / P \pm m, \%$

Исходы беременности	I группа ($n = 41$)	II группа ($n = 219$)
Самоаборт	0 0,0	3 $1,4 \pm 0,8$
Роды в т.ч.:	41 100,0	216 $98,6 \pm 0,8$
– преждевременные	1 $2,4 \pm 2,4$	15 $6,8 \pm 1,7$
– срочные	39 $95,1 \pm 3,4$	157 $71,7 \pm 3,0^*$
– запоздалые	1 $2,4 \pm 2,4$	44 $20,1 \pm 2,7^*$
Примечание – * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).		

В группе с йодным дефицитом практически в 2,2 раза чаще ($p < 0,001$) роды протекали с осложнениями или были патологические, встречаясь у 176 женщин ($80,4 \pm 2,7 \%$), тогда как в группе женщин с нормальным уровнем экскреции йода с мочой во время беременности, осложненные и патологические роды отмечены у 15 ($36,6 \pm 7,5 \%$) женщин.

Патологические роды встречались в 3,0 раза чаще и отмечены у 81 ($37,0 \pm 3,3 \%$) беременной с йодным дефицитом и у 5 ($12,2 \pm 5,1 \%$) беременных с нормальным уровнем йодного потребления, $p < 0,001$ (Таблица 3.8). Среди патологических родов у женщин с йодным дефицитом (II группа), в 4,7 раза чаще ($p < 0,05$) в сравнении с женщинами, имеющими адекватный уровень йодного обеспечения (I группа), отмечались роды путем операции кесарево сечение, в

структуре которого преобладали ургентные операции. У женщин с нормальным уровнем йодного обеспечения, в отличие от женщин с ЙД, не отмечалось случаев родоразрешения путем наложения акушерских щипцов и вакуум экстрактора.

Таблица 3.8 – Характер и частота патологических родов у рожениц с различным уровнем йодного обеспечения (n / P ± m, %)

Характер родов	I группа, n = 41	II группа, n = 219
Кесарево сечение, в т.ч.:	2 4,9 ± 3,4	50 22,8 ± 2,8*
– плановое	1 2,4 ± 2,4	2 0,9 ± 0,6
– ургентное	1 2,4 ± 2,4	48 21,9 ± 2,8*
Акушерские щипцы	0 0,0	11 5,0 ± 1,5
Вакуум экстракция плода	0 0,0	4 1,8 ± 0,9
Ревизия полости матки	3 7,3 ± 4,1	16 7,3 ± 1,8
Всего патологических родов	5 12,2 ± 5,1	81 37,0 ± 3,3*
Примечание – * – различия между группами статистически значимы (p < 0,05).		

Наиболее частыми осложнениями, приведшими к оперативным родам у женщин с ЙД, были слабость родовой деятельности и дистресс плода (Таблица 3.9). При этом в I группе дистресс плода не встречался, а слабость родовой деятельности отмечена лишь у 1 (2,4 ± 2,4 %) женщины, что в 6,3 раза реже в сравнении со II группой, p < 0,05. Наряду с этим, такие осложнения беременности как клинически узкий таз, нарушение процессов отделения плаценты и выделения последа, гипотония матки в раннем послеродовом периоде, а также тазовое предлежание плода, повлекшие за собой оперативное родоразрешение, встречались без статистически значимой разницы (p > 0,05) в обеих группах.

Продолжительность родов не имела статистической разницы между группами (p > 0,05), составив в I и II группах 375,9 ± 40,2 и 395,6 ± 24,4 минуты для I периода, 23,5 ± 3,3 и 21,0 ± 0,9 минуты – для II периода и 5,8 ± 0,4 и 6,3 ± 0,8 минуты для III

периода родов, при этом общая продолжительность родов составила соответственно $395,0 \pm 16,9$ и $405,9 \pm 42,2$ минуты.

Таблица 3.9 – Основные показания для оперативного родоразрешения и оперативных вмешательств у рожениц с различным уровнем йодного обеспечения (n / P $\pm$ m, %)

Показания	I группа, n = 41	II группа, n = 219
Слабость родовой деятельности	1 $2,4 \pm 2,4$	33 $15,1 \pm 2,4^*$
Дистресс плода	0 0,0	18 $8,2 \pm 1,9$
ПОНРП	0 0,0	3 $1,4 \pm 0,8$
Клинически узкий таз	1 $2,4 \pm 2,4$	3 $1,4 \pm 0,8$
Выпадение петель пуповины	0 0,0	2 $0,9 \pm 0,6$
Нарушение процессов отделения и выделения последа	2 $4,9 \pm 3,4$	8 $3,7 \pm 1,3$
Гипотония матки	1 $2,4 \pm 2,4$	8 $3,7 \pm 1,3$
Преэклампсия тяжелой степени	0 0,0	4 $1,8 \pm 0,9$
Тазовое предлежание плода	1 $2,4 \pm 2,4$	2 $0,9 \pm 0,6$
Примечание – * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).		

Следует отметить наличие статистических различий в показателе продолжительности безводного периода, который у женщин I и II групп составил $168,9 \pm 55,6$ и $297,9 \pm 15,7$ минуты ($p < 0,05$).

Что касается объема кровопотери, то данный показатель не имел различий между группами, составив $296,8 \pm 11,6$ и $279,6 \pm 39,1$ мл во II и I группах соответственно ($p > 0,05$).

У пациенток с йодным дефицитом по сравнению с женщинами с нормальным уровнем йодного потребления в 1,5 раза чаще возникали послеродовые осложнения: 57 ($26,0 \pm 3,0$ %) и 7 ($17,1 \pm 5,9$ %) случаев соответственно ($p < 0,05$). Среди

послеродовых осложнений встречались: анемия, послеродовая язва слизистой влагалища, эндометрит. Частота анемии в послеродовом периоде не имела статистической разницы между II и I группами, встречаясь в 51 ($23,3 \pm 2,9\%$) и 7 ($17,1 \pm 5,9\%$) случаях ($p > 0,05$), при этом частота и степень тяжелой анемии у женщин с ЙД была большей. Также лишь у женщин с ЙД встречались послеродовые гнойно-септические осложнения – 6 ($2,7 \pm 1,1\%$) случаев, среди которых эндометрит и послеродовая язва отмечены с одинаковой частотой – по 3 ($1,4 \pm 0,8\%$) случая.

Таким образом нами установлено, что беременные с ЙД имели статистически значимо больший возраст ($27,9 \pm 0,68$ лет), а также чаще были повторнородящими ($75,8 \pm 1,5\%$) ($p < 0,05$). Данное обстоятельство, на наш взгляд, может иметь значение в плане вероятности развития ЙД. Так, с увеличением продолжительности проживания в регионе природного йодного дефицита, вероятность развития ЙД, при прочих равных условиях, возрастает. Кроме того, увеличивает вероятность развития ЙД у жительниц природного йодного дефицита количество беременностей и родов, в связи с тем, что гестация является мощным фактором, усугубляющим дефицит йода в организме женщины, запуская механизм «йодного обкрадывания».

Также установлена более высокая частота соматической патологии (в 2,3 раза, $p < 0,05$), гинекологических заболеваний и нарушений репродуктивной функции (в 2,8 раза, $p < 0,05$) у женщин с ЙД, проживающих в регионе природного йодного дефицита, что, естественно, приводило к более частым нарушениям процесса гестации, течения родов и послеродового периода у данной группы женщин в отличие от женщин с нормальным уровнем потребления йода.

Наиболее частыми гестационными осложнениями были: анемия беременных, преэклампсия, угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность и многоводие, встречавшиеся у беременных с йодным дефицитом соответственно в 1,6; 3,6; 2,1; 2,3 и 2,6 раза чаще, в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления, $p < 0,05$.

Наряду с этим, у женщин с ЙД отмечалась более высокая в 8,4 раза частота запоздалых родов в сравнении с женщинами, имеющими нормальный уровень

йодного потребления ($p < 0,05$). У женщин с ЙД в сравнении с женщинами, имеющими нормальный уровень йодного потребления, в 2,2 раза чаще роды были осложненные, в 3 раза чаще – патологические ($p < 0,05$). Среди патологических родов наиболее частыми были роды путем операции кесарево сечение, которое встречалось в 4,7 раза чаще у женщин с ЙД, а наиболее частым осложнением, приводившим к оперативному родоразрешению, была слабость родовой деятельности, встречающаяся в 6,3 раза чаще при наличии ЙД ($p < 0,05$).

Все это послужило основанием для проведения дальнейших исследований по изучению структурно-функциональных особенностей ЩЖ у беременных, проживающих в регионе природного умеренного йодного дефицита, а также разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты гестационных и перинатальных осложнений этих женщин.

ГЛАВА 4

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ

После изучения йодурии и гипофизарно-тиреоидного статуса для проспективного обследования были отобраны 406 беременных с ЙД (экскреция йода с мочой менее 100 мкг/л), которые распределены на три группы. Следует отметить, что все беременные, отобранные для проспективного исследования, имели эутиреоидный статус. Критерием для формирования групп явилась функция ЩЖ. Прежде всего, учитывалось наличие минимальной тиреоидной дисфункции [342], которая рассчитывалась по отношению свободной фракции трийодтиронина к свободной фракции тироксина (fT_3 / fT_4). Минимальная тиреоидная дисфункция в дальнейшем именовалась, как минимальная тиреоидная недостаточность. Наличие минимальной тиреоидной недостаточности устанавливалось при уровне $fT_3 / fT_4 \geq 0,28$. Кроме того, при изучении тиреоидного статуса беременных с ЙД и минимальной тиреоидной недостаточностью, нами было установлено, что у части беременных уровень ТТГ в I триместре гестации превышал рекомендуемый для данного срока беременности уровень – 2,5 мМЕ/л [159; 196; 246; 295]. В связи с этим выделена группа беременных с ЙД (йодурия менее 100 мкг/л), уровнем ТТГ в I триместре гестации 2,5 мМЕ/л и более, часть из которых имела минимальную тиреоидную недостаточность ($fT_3 / fT_4 \geq 0,28$).

Таким образом, из 406 беременных было сформировано три клинические группы. В группу А включено 154 беременные с ЙД (йодурия менее 100 мкг/л) без минимальной тиреоидной недостаточности ($fT_3 / fT_4 < 0,28$) и уровнем ТТГ в I триместре гестации менее 2,5 мМЕ/л. Данное функциональное состояние тиреоидного гомеостаза соответствовало ЙД без нарушения функции щитовидной железы и названо нами как изолированный ЙД.

В группу В включено 187 беременных с йодным дефицитом в сочетании с минимальной тиреоидной недостаточностью и нормальным уровнем ТТГ в

I триместре гестации (йодурия менее 100 мкг/л, $fT_3 / fT_4 \geq 0,28$ и уровнем ТТГ менее 2,5 мМЕ/л).

Группу С составили 65 беременных с ЙД, наличием антител к тиреопероксидазе и высоким для I триместра гестации уровнем ТТГ (йодурия менее 100 мкг/л, АТ-ТПО < 30,0 МЕ/мл и ТТГ $\geq 2,5$ мМЕ/л). Некоторые из них имели минимальную тиреоидную недостаточность ($fT_3 / fT_4 \geq 0,28$).

Группу контроля (К) составили 59 беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения (йодурия более 100 мкг/л) и физиологическим течением гестационного периода. Следует отметить, что беременные данной группы получали калия йодид в дозе 200 мкг в сутки с профилактической целью в прегравидарном периоде, а с наступлением беременности – 250 мкг в сутки.

Возраст обследованных беременных в представленных группах находился в интервале от 17 до 46 лет (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Распределение беременных по возрасту

Группы наблюдения	Возраст M ± m; (min – max)	t-критерий Стьюдента
Группа А, n = 154	27,6 ± 0,4 (18,0 – 43,0)	t _{A-C} = 1,12 t _{A-B} = 1,4 t _{A-K} = 0,37 t _{B-C} = 2,1 t _{B-K} = 1,31 t _{C-K} = 0,61
Группа В, n = 187	26,9 ± 0,3 (18,0 – 43,0)	
Группа С, n = 65	28,5 ± 0,7* (17,0 – 46,0)	
Группа контроля, n = 59	27,9 ± 0,7 (17,0 – 43,0)	
Примечание – * – различия средних статистически значимы (p < 0,05) в сравнении с группой В.		

Средний возраст беременных в группах А, В, С и контроле составил соответственно $27,6 \pm 0,4$; $26,9 \pm 0,3$; $28,5 \pm 0,7$ и $27,9 \pm 0,7$ лет. Статистически значимая разница отмечена между группами В и С ($p < 0,05$), а между каждой из групп А, В и С и контролем разницы не выявлено ($p > 0,05$).

Не выявлено статистически значимой разницы семейного статуса между представительницами групп А, В, С и К ($p > 0,05$). Так, в браке состояло

подавляющее большинство беременных во всех представленных группах А, В, С и контроле, соответственно – 136 (88,3 %), 165 (88,2 %), 56 (86,2 %) и 53 (89,8 %) беременные ($p > 0,05$).

При анализе уровня образования беременных в представленных группах также не выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$). При этом высшее образование имела каждая вторая – соответственно 76 (49,3 %), 83 (44,4 %), 32 (49,23 %) и 27 (45,8 %) беременных групп А, В, С и К, а среднее и среднее специальное – 78 (50,6 %), 104 (55,6 %), 33 (50,8 %) и 32 (54,2 %) беременные в изучаемых группах.

При анализе социального статуса установлено, что большая часть беременных в группах А, В, С и контроле были служащими – 79 (51,3 %), 88 (47,1 %), 27 (41,5 %) и 29 (49,2 %) женщин, соответственно. Значительно меньше – 29 (18,8 %), 31 (16,6 %), 18 (27,7 %) и 12 (20,3 %) беременных были заняты физическим трудом, домохозяйками были 46 (29,9 %), 68 (36,4 %), 25 (38,5 %) и 18 (30,5 %) в группах А, В, С и контроле, $p > 0,05$.

При анализе соматического анамнеза установлено, что беременные анализируемых групп одинаково часто болели детскими инфекциями ($p > 0,05$) (Таблица 4.2). Не выявлено статистически значимого отличия ($p > 0,05$) и в частоте встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных в представленных группах. В то же время отмечалась большая ($p < 0,05$) частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) у беременных с ЙД, в сравнении с группой контроля, составив соответственно 18,2 %, 17,6 %, 18,5 % случаев в группах А, В, С и 5,1 % – в группе контроля.

У беременных с ЙД в сравнении с группой контроля чаще встречались заболевания мочевыделительной системы (МВС), органов дыхания и ЛОР органов, однако различия между группами А, В и С не были статистически значимы ($p > 0,05$). Для заболеваний МВС статистически значимые различия с группой контроля имела группа А, для заболеваний органов дыхания и ЛОР органов значимое различие с группой контроля имелось в группах А и В, $p < 0,05$. Следует отметить высокую частоту нейроциркуляторной дистонии (НЦД) у беременных с

ЙД, при том, что статистически значимой разницы с группой контроля у них не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таблица 4.2 – Особенности соматического анамнеза
обследованных беременных (n / P $\pm$ m, %)

Нозология	Группа А n = 154	Группа В n = 187	Группа С n = 65	Группа К n = 59
Детские инфекции	124 80,5 $\pm$ 3,2	155 82,9 $\pm$ 2,8	55 84,6 $\pm$ 4,5	47 79,7 $\pm$ 5,2
Заболевания ЖКТ	27 17,5 $\pm$ 3,1	31 16,6 $\pm$ 2,7	12 18,5 $\pm$ 4,8	11 18,6 $\pm$ 5,1
Заболевания ССС	28 18,2 $\pm$ 3,1 ^К	33 17,6 $\pm$ 2,8 ^К	12 18,5 $\pm$ 4,8 ^К	3 5,1 $\pm$ 2,9
Заболевания МВС	21 13,6 $\pm$ 2,8 ^К	22 11,8 $\pm$ 2,4	9 13,8 $\pm$ 4,3	3 5,1 $\pm$ 2,9
Заболевания органов дыхания	32 20,8 $\pm$ 3,3 ^К	43 23,0 $\pm$ 3,1 ^К	14 21,5 $\pm$ 5,1	6 10,2 $\pm$ 3,9
Заболевания ЛОР органов	20 13,0 $\pm$ 2,7 ^К	26 13,9 $\pm$ 2,5 ^К	9 13,8 $\pm$ 4,3	3 5,1 $\pm$ 2,9
Нейроциркуляторная дистония	14 9,1 $\pm$ 2,3	16 8,6 $\pm$ 2,0	7 10,8 $\pm$ 3,8	2 3,4 $\pm$ 2,4
Примечание – ^К – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой К.				

При анализе гинекологического анамнеза установлено, что возраст наступления менархе в представленных группах находился в интервале между 10-ю и 19-ю годами жизни пациенток. Средний возраст менархе составил 13,1 $\pm$ 0,1; 13,1 $\pm$ 0,1; 13,2 $\pm$ 0,2 и 13,1 $\pm$ 0,2 лет в группах А, В, С и К, $p > 0,05$.

В единичных случаях (у 7 (4,5 $\pm$ 1,7 %) женщин в группе А, у 14 (7,5 $\pm$ 1,9 %) в группе В, у 5 (7,7 $\pm$ 3,3 %) в группе С и у 2 (3,4 $\pm$ 2,4 %) беременных в группе контроля) менструальный цикл не установился в течение года, $p > 0,05$.

Не имелось различий между группами и по показателю возраста начала половой жизни, который находился в диапазоне от 14 до 30 лет и составил в группах А, В, С и контроле соответственно 18,1 $\pm$ 0,2; 18,0 $\pm$ 0,1; 18,3 $\pm$ 0,2 и 18,1 $\pm$ 0,3 года ($p > 0,05$).

Частота гинекологических заболеваний (Таблица 4.3) у обследованных беременных была достаточно высока – наблюдалась в каждом втором случае, при этом не имея статистически значимых различий ($p > 0,05$) между группами. Среди гинекологических заболеваний наиболее часто встречались воспалительные заболевания женских половых органов, причем, данная патология регистрировалась одинаково часто у беременных в группах А, В, С и контрольной ($p > 0,05$).

Таблица 4.3 – Особенности гинекологического анамнеза
обследуемых беременных (n / P $\pm$ m, %)

Нозология	Группа А n = 154	Группа В n = 187	Группа С n = 65	Группа К n = 59
Воспалительные заболевания ЖПО	56 36,4 $\pm$ 3,9	67 35,8 $\pm$ 3,5	23 35,4 $\pm$ 5,9	21 35,6 $\pm$ 6,2
Опухоли ЖПО, в т.ч.:	13 8,4 $\pm$ 2,2	18 9,6 $\pm$ 2,2	7 10,8 $\pm$ 3,8	5 8,5 $\pm$ 3,6
– яичников	10 6,5 $\pm$ 2,0	12 6,4 $\pm$ 1,8	4 6,2 $\pm$ 3,0	5 8,5 $\pm$ 3,6
– матки	3 1,9 $\pm$ 1,1	6 3,2 $\pm$ 1,3	3 4,6 $\pm$ 2,6	0 / 0,0
Нарушение менструального цикла	2 1,3 $\pm$ 0,9	3 1,6 $\pm$ 0,9	2 3,1 $\pm$ 2,1	1 1,7 $\pm$ 1,7
Бесплодие, в т.ч.:	8 5,2 $\pm$ 1,8	10 5,3 $\pm$ 1,6	3 4,6 $\pm$ 2,6	1 1,7 $\pm$ 1,7
– первичное	4 2,6 $\pm$ 1,3	6 3,2 $\pm$ 1,3	2 3,1 $\pm$ 2,1	1 1,7 $\pm$ 1,7
– вторичное	4 2,6 $\pm$ 1,3	4 2,1 $\pm$ 1,1	1 1,5 $\pm$ 1,5	0 / 0,0
Итого:	79 51,3 $\pm$ 4,0	98 52,4 $\pm$ 3,7	35 53,8 $\pm$ 6,2	28 47,5 $\pm$ 6,5

Доброкачественные опухоли женских половых органов имелись в анамнезе в каждом десятом случае во всех представленных группах ($p > 0,05$). При этом частота доброкачественных опухолей яичников не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$) между группами, тогда как доброкачественные опухоли матки (лейомиома) встречались лишь у беременных с ЙД без статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Нарушение менструального цикла регистрировалось одинаково часто ($p > 0,05$) у беременных всех представленных групп. Аналогичная тенденция характерна и для бесплодия в представленных группах А, В, С и контроле ($p > 0,05$), несмотря на выявленные незначительные отличия в частоте первичного бесплодия ($p > 0,05$).

Как видно из представленной Таблицы 4.4, подавляющее количество беременных в группах А, В и С были повторнобеременные, что не имело статистически значимых различий в сравнении с группой контроля, в которой повторнобеременных было больше, чем первобеременных ($p > 0,05$). Однако у беременных группы А их количество превышало количество повторнобеременных в группе В, $p < 0,05$. Наряду с этим имелись и некоторые различия в количестве повторнородящих среди беременных представленных групп. Так, их количество среди беременных группы А было статистически значимо ($p < 0,05$) большим в сравнении с группами В и С, составив $41,6 \pm 4,0$ % против $32,6 \pm 3,4$ % и $29,2 \pm 5,6$ % случаев.

Таблица 4.4 – Особенности паритета беременных обследуемых групп (n / P $\pm$ m, %)

Группа	Паритет	
	Повторнобеременные	Повторнородящие
Группа А, n = 154	119 $77,3 \pm 3,4$	64 $41,6 \pm 4,0$
Группа В, n = 187	127 $67,9 \pm 3,4^A$	61 $32,6 \pm 3,4^A$
Группа С, n = 65	45 $69,2 \pm 5,7$	19 $29,2 \pm 5,6^A$
Группа К, n = 59	46 $78,0 \pm 5,4$	25 $42,4 \pm 6,4$
Примечание – ^A – различия статистически значимы в сравнении с группой А, $p > 0,05$.		

В то же время, не выявлено статистически значимых различий количества повторнородящих в группах беременных с йодным дефицитом и беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления, $p > 0,05$.

В Таблице 4.5 представлены особенности акушерского анамнеза обследованных беременных. Подавляющее количество родов во всех группах было своевременным. Однако срочные роды у беременных с йодным дефицитом в группах В и С встречались статистически значимо реже ($p < 0,05$) в сравнении с беременными группы А и беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления на протяжении всей гестации и составили 28,3; 20,0; 38,3 и 40,7 % случаев в группах В, С, А и К.

Таблица 4.5 – Особенности акушерского анамнеза
у обследованных беременных (n / $P \pm m$, %)

Показатель	Группа А n = 154	Группа В n = 187	Группа С n = 65	Группа К n = 59
Самопроизвольный аборт	14 $9,1 \pm 2,3$	19 $10,2 \pm 2,2$	6 $9,2 \pm 3,6$	5 $8,5 \pm 3,6$
Роды в анамнезе	64 $41,6 \pm 4,0$	61 $32,6 \pm 3,4^A$	19 $29,2 \pm 5,6^A$	25 $42,4 \pm 6,4$
Нормальные роды	46 $29,9 \pm 3,7^B$	35 $18,7 \pm 2,9^K$	15 $23,1 \pm 5,2$	21 $35,6 \pm 6,2$
Осложненные роды	5 $3,2 \pm 1,4$	7 $3,7 \pm 1,4$	1 $1,5 \pm 1,5$	3 $5,1 \pm 2,9$
Патологические роды	13 $8,4 \pm 2,2^K$	19 $10,2 \pm 2,2^K$	3 $4,6 \pm 2,6$	1 $1,7 \pm 1,7$
Преждевременные роды	2 $1,3 \pm 0,9^C$	5 $2,7 \pm 1,2$	4 $6,2 \pm 3,0$	1 $1,7 \pm 1,7$
Срочные роды	59 $38,3 \pm 3,9$	53 $28,3 \pm 3,3^{AK}$	13 $20,0 \pm 5,0^{AK}$	24 $40,7 \pm 6,4$
Запоздалые роды	3 $1,9 \pm 1,1$	3 $1,6 \pm 0,9$	2 $3,1 \pm 2,1$	0 $0,0$
Перинатальные потери	1 $0,6 \pm 0,6$	2 $1,1 \pm 0,8$	1 $1,5 \pm 1,5$	0 $0,0$

Примечания.

- ^A – различия статистически значимы в сравнении с группой А, $p > 0,05$.
- ^B – различия статистически значимы в сравнении с группой В, $p > 0,05$.
- ^C – различия статистически значимы в сравнении с группой С, $p > 0,05$.
- ^K – различия статистически значимы в сравнении с группой К, $p > 0,05$.

Различий между группой А и контролем не наблюдалось, $p > 0,05$.
Запоздалые роды не встречались у беременных с нормальным уровнем йодного

обеспечения, но были отмечены у беременных с ЙД, а их частота не имела статистической разницы между представленными группами, составив 1,9 ; 1,6 и 3,1 % случаев у беременных в группах А, В и С ($p > 0,05$).

Преждевременные роды встречались одинаково часто у беременных с ЙД и у беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения, составив 1,3; 2,7; 6,2 и 1,7 % случаев в группах А, В, С и контроле ($p > 0,05$). В группе С частота преждевременных родов превышала аналогичный показатель у беременных группы А, $p < 0,05$.

В подавляющем большинстве случаев у беременных представленных групп были нормальные роды, но, тем не менее, женщин, имевших в анамнезе нормальные роды, в группе контроля было больше, чем среди беременных с ЙД. Однако статистически значимый ($p < 0,05$) уровень такого превышения имелся лишь в сравнении с группой В, где нормальные роды имели 18,7 % женщин.

У беременных в группах А, С и контроле нормальные роды встречались в 29,9; 23,1 и 35,6 % случаев, соответственно. В группе А нормальные роды происходили статистически чаще в сравнении с группой В, $p < 0,05$.

Осложненные роды встречались одинаково ($p > 0,05$) часто у беременных в представленных группах А, В, С и К – соответственно в 3,2; 3,7; 1,5 и 5,1 % случаев.

Патологические роды в анамнезе чаще встречались у беременных с ЙД, при этом, статистически значимым такое различие отмечалось лишь для групп А и В, $p < 0,05$. Так, патологические роды в анамнезе имели 8,4; 10,2; 4,6 и 1,7 % беременных в группах А, В, С и контроле, соответственно.

Перинатальные потери в анамнезе имелись лишь у беременных с ЙД в 0,6; 1,1 и 1,5 % случаев в группах А, В и С без статистической разницы между группами, $p > 0,05$.

Подводя итог проведенному статистическому анализу можно утверждать, что беременные с йодным дефицитом в первом триместре гестации (группы А, В и С) отличаются от беременных с нормальным уровнем йодного обеспечением (группа К)

по социальному статусу, соматическому и акушерскому анамнезу. Кроме того, среди беременных с установленным йодным дефицитом имеются межгрупповые различия.

Для проведения более глубокого изучения течения гестационного процесса, родов, послеродового периода, состояния внутриутробного плода и новорожденного и подтверждения рабочей гипотезы из групп беременных с ЙД (А, В и С) были исключены беременные у которых при повторном изучении йодурии во II триместре гестации экскреция йода с мочой превысила 100 мкг/л. Оставшиеся беременные в группах А, В и С были рандомизированы на подгруппы IA (n = 41) и IIA (n = 42), IB (n = 54) и IIB (n = 53), IC (n = 29) и IIC (n = 30) в зависимости от применяемого метода лечения гестационных и перинатальных осложнений. Процедура рандомизации описана в Главе 2. Таким образом, беременные в подгруппах IA, IB и IC, вошедших в основную (I) группу, получали разработанный нами комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий проведение метаболической терапии. Беременные подгрупп IIA, IIB и IIC, вошедшие в группу сравнения (II), кроме коррекции выявленного йодного дефицита и дисфункции щитовидной железы, получали симптоматическую терапию гестационных и перинатальных осложнений в соответствии с унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи МЗ ДНР («Нормальные роды», «Кесарево сечение», «Невынашивание беременности», «Дистресс плода во время беременности и во время родов», «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия / Эклампсия и их осложнения», «Индукцированные роды», «Переношенная беременность», «Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей», «Акушерские кровотечения», «Травматизм в родах», «Септические осложнения в родах»).

Проведенный статистический анализ подтверждает, что полученные в процессе рандомизации подгруппы IA и IIA, IB и IIB, IC и IIC полностью репрезентативны между собою. Нами не выявлено статистически значимых различий по возрасту, семейному положению, социальному статусу, паритету,

соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу. Учитывая отсутствие статистически значимых отличий по всем показателям в исследуемых подгруппах, можно утверждать, что рандомизация проведена правильно.

ГЛАВА 5

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ЙОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Установлено, что первичными «мишенями» при дефиците йода являются тиреоидная и сердечно-сосудистая системы, нарушения в которых влияют на состояние процессов липопероксидации и липидтранспортной системы [191; 192]. В соответствии с этим предпринято изучение состояния структурно-функциональных особенностей гипофизарно-тиреоидной системы, липидного метаболизма и состояния эндотелиальной функции сосудов и гормонпродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса у обследованных беременных.

5.1. Морфофункциональные особенности гипофизарно-тиреоидной системы

5.1.1. Динамика показателей гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с нормальным уровнем потребления йода

В настоящее время аспекты эутиреоидной дисфункции ЩЖ во время беременности, как следствие ЙД, недостаточно освещены в современной литературе, что, очевидно, связано с этическими ограничениями на проведение исследований с участием беременных. В немногочисленных работах продолжает обсуждаться вопрос о необходимости разработки и использования триместр-специфических референтных диапазонов для уровней тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы при оценке тиреоидной функции во время гестации [157; 158]. На практике врачи не располагают такого рода данными. Кроме того, триместр-специфические референтные диапазоны должны быть разработаны на популяции с нормальным уровнем потребления йода, а использование такого рода данных, с учетом распространенности ЙД, весьма проблематично. В своей работе мы опирались на рекомендации по диагностике и лечению заболеваний

щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации и рекомендации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей Европейской тиреоидной ассоциации [159; 196; 246; 295]. Наряду с этим, учитывая отсутствие триместр-специфических референтных диапазонов для уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы для беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита, мы сочли целесообразным провести анализ данных структуры и функции гипофизарно-тиреоидной системы у беременных, проживающих в данном регионе, получающих индивидуальную йодную профилактику с прегравидарного периода. Полученные данные можно использовать при оценке эффективности проводимой коррекции ЙД и нарушений функции ЩЖ.

Для исследования была отобрана группа из 59 практически здоровых беременных, которые получали индивидуальную йодную профилактику (калия йодид) в прегравидарный период – 200 мкг в сутки и 250 мкг в сутки на протяжении всего гестационного периода [295].

В Таблице 5.1 представлены основные показатели тиреоидного статуса беременных группы контроля в динамике беременности. Как видно из представленной Таблицы, уровень медианы йодурии (Ме (25 % – 75%)) на протяжении всего гестационного периода у беременных данной группы отражал адекватное снабжение организма йодом, составив 198,04 (172,62–225,96); 158,3 (132,58–180,71) и 192,76 (156,07–227,06) мкг/л в I, II и III триместрах, соответственно. Подтверждением данного заключения также может являться минимальный уровень экскреции йода с мочой, который составил 139,0; 113,05 и 102,37 мкг/л, соответственно в I, II и III триместрах. При этом средний уровень йодурии составил $198,0 \pm 4,33$; $158,0 \pm 3,67$ и $193,0 \pm 6,09$ мкг/л, соответственно. Наименьший уровень йодурии отмечен во II триместре гестации, в сравнении с I и III триместрами, $p < 0,05$. Значимой разницы уровня йодурии между I и III триместром у беременных с нормальным йодным обеспечением не установлено, $p > 0,05$.

Таблица 5.1 – Структурно-функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы беременных с нормальным йодным обеспечением в течение процесса гестации

Показатель	Триместр		
	I (n = 59)	II (n = 55)	III (n = 58)
Йодурия, мкг/л (Ме (25 % – 75%)) (M ± m) (min / max)	198,04 (172,62 – 225,96) 198,00 ± 4,33** 139,00 / 251,45	158,30 (132,58 – 180,71) 158,00 ± 3,67 113,05 / 203,44	192,76 (156,07 – 227,06) 193,00 ± 6,09** 102,37 / 273,80
ТТГ, мМЕ/л (M ± m) (min / max)	1,10 ± 0,05** 0,46 / 1,77	1,60 ± 0,05 0,93 / 2,29	1,20 ± 0,03** 0,75 / 1,55
fT ₃ , пмоль/л (M ± m) (min / max)	2,80 ± 0,05** 2,17 / 3,56	3,20 ± 0,07*** 2,36 / 3,89	3,40 ± 0,07* 2,58 / 4,18
fT ₄ , пмоль/л (M ± m) (min / max)	17,00 ± 0,26** 13,44 / 20,20	18,22 ± 0,30 14,28 / 21,22	18,00 ± 0,26* 14,66 / 21,96
fT ₃ / fT ₄ , у.ед (M ± m) (min / max)	0,167 ± 0,004** 0,11 / 0,23	0,18 ± 0,005 0,12 / 0,26	0,19 ± 0,005* 0,14 / 0,27
АТ-ТПО, МЕ/мл (M ± m) (min / max)	n = 8 11,41 ± 0,92 7,32 / 15,16	n = 8 11,49 ± 0,89 7,90 / 14,92	n = 8 12,79 ± 0,84 10,24 / 16,81
Объем ЩЖ, см ³ (M ± m) (min / max)	8,00 ± 0,17** 5,89 / 10,04	8,49 ± 0,14*** 5,91 / 10,11	9,04 ± 0,14* 7,24 / 10,78
Примечания. 1. * – различия статистически значимы в сравнении с I триместром, p < 0,05. 2. ** – различия статистически значимы в сравнении со II триместром, p < 0,05. 3. *** – различия статистически значимы в сравнении с III триместром, p < 0,05.			

Таким образом, уровень йодурии во II триместре гестации был ниже уровня йодурии в I и III триместрах на 20,2 % и 18,1 %, соответственно.

Уровень ТТГ у беременных группы контроля на фоне проведения индивидуальной йодной профилактики в динамике гестационного процесса был подвержен колебаниям. В I триместре гестации уровень ТТГ составил $1,1 \pm 0,05$ мМЕ/л. На фоне растущих потребностей в тиреоидных гормонах и йоде, ко II триместру гестации уровень ТТГ у беременных данной группы увеличился на 45,5 %, составив $1,6 \pm 0,05$ мМЕ/л. К III триместру гестации отмечено снижение его уровня в сравнении со II триместром на 25,0 % до $1,2 \pm 0,03$ мМЕ/л. При этом, его

уровень к окончанию гестации превысил исходный на 9,1 %. Таким образом, повышение потребности в йоде во II триместре гестации, подтвержденное снижением его экскреции с мочой, сопровождалось повышением стимулирующего влияния гипофиза на ЩЖ, что проявлялось более высокой ($p < 0,05$), в сравнении с I и III триместрами, продукцией ТТГ. Статистически значимых различий уровня ТТГ между I и III триместрами гестации не выявлено, $p > 0,05$.

Изучение показателей функции щитовидной железы в динамике гестации свидетельствовало об их колебаниях. Уровень свободной фракции трийодтиронина (fT_3) в I триместре составил $2,8 \pm 0,05$ пмоль/л. Статистически значимо ($p < 0,05$) увеличиваясь ко II триместру на 14,3 % и к III триместру на 21,4 %, уровень fT_3 составил – $3,2 \pm 0,07$ и $3,4 \pm 0,07$ пмоль/л, соответственно во II и III триместрах. Установленное статистически значимое различие уровня fT_3 между II и III триместрами ($p < 0,05$) может свидетельствовать о стабильной работе ЩЖ на протяжении всего периода гестации при адекватном йодом обеспечении организма.

Уровень свободной фракции тироксина (fT_4) у беременных данной группы на протяжении гестационного периода также имел колебания. Наименьший его уровень зарегистрирован в I триместре – $17,0 \pm 0,26$ пмоль/л.

Во II триместре отмечено его значимое увеличение на 7,2 % до $18,22 \pm 0,29$ пмоль/л ($p < 0,05$).

В III триместре гестации уровень fT_4 показал тенденцию к снижению в сравнении со II триместром, оставаясь выше, чем в I триместре гестации и составил $17,99 \pm 0,26$ пмоль/л, $p < 0,05$. При этом значимой разницы уровня fT_4 во II и III триместрах не отмечено, $p > 0,05$. Все это отражает нормальную функцию ЩЖ на фоне адекватного снабжения организма беременной йодом во время гестации и не противоречит современным представлениям о референтных диапазонах уровня гормонов щитовидной железы во время беременности.

Изучение показателя отношения уровня свободной фракции трийодтиронина к уровню свободной фракции тироксина (fT_3 / fT_4) в динамике гестационного процесса, как показателя функциональной активности щитовидной железы, не выявило нарушения ее функции. Данный показатель оставался в пределах

нормальных значений – $< 0,28$ у.ед. Однако, на протяжении всего гестационного периода наблюдалась тенденция к росту значения данного отношения. Так, уровень fT_3 / fT_4 в I триместре гестации составил $0,167 \pm 0,004$ у.ед., во II и III триместре – $0,18 \pm 0,005$ и $0,19 \pm 0,005$ у.ед., соответственно. Выявлены статистически значимые различия уровня данного отношения (fT_3 / fT_4) между I и II триместрами и I и III триместрами, $p < 0,05$.

Уровень антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) на протяжении гестации не имел значимой ($p > 0,05$) динамики, оставаясь в референтном диапазоне (менее 30,0 МЕ/мл) и составил $11,41 \pm 0,92$; $11,49 \pm 0,89$ и $12,79 \pm 0,84$ МЕ/мл в I, II и III триместрах, соответственно. Установлено, что АТ-ТПО определялись у одних и тех же беременных, что согласуется с данными, приведенными в литературе об отсутствии взаимосвязи приема препаратов йода и развитием или прогрессированием аутоиммунного тиреоидита.

При анализе объема щитовидной железы у беременных с нормальным йодным обеспечением отмечено его увеличение ко II триместру на 6,1 % и на 13,0 % к окончанию гестации в сравнении с I триместром. Причем, различия между триместрами носили статистически значимый характер, $p < 0,05$. Так, объем ЩЖ составил $8,0 \pm 0,17$ см³; $8,49 \pm 0,14$ и $9,04 \pm 0,14$ см³ в I, II и III триместрах гестации, соответственно. Кроме того, не было выявлено беременных с узловыми формами и с увеличением объема щитовидной железы более чем 18,0 см³, о чем свидетельствуют показатели максимального ее объема, составившие 10,04; 10,11 и 10,78 см³ в I, II и III триместрах гестации, соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что изменения гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с нормальным йодным обеспечением на фоне непрерывной дотации йода в профилактической дозе, начиная с прегравидарного периода, в условиях природного йодного дефицита в динамике гестационного процесса, имеют особенности, отвечающие современным представлениям о структуре и функции щитовидной железы во время беременности [146–150].

Установлено:

– Во-первых, медиана йодурии на всем протяжении гестационного периода оставалась в пределах нормальных референтных значений. При этом, ко II триместру гестации она понижалась до 20,2 % от исходного уровня, зарегистрированного в I триместре, и в III триместре наблюдалось ее повышение, практически до уровня I триместра.

– Во-вторых, уровень ТТГ колебался в процессе гестации с регистрацией наименьшего значения в I триместре. Ко II триместру гестации отмечалось увеличение его уровня на 45,5 % в сравнении с I, а к III триместру гестации уровень ТТГ снижался на 25,0 % в сравнении со II триместром, что обусловлено действием специфических для беременности факторов при условии адекватного снабжения организма йодом.

– В-третьих, отмечено прогрессивное увеличение свободных фракций T_3 и T_4 ко II триместру гестации в сравнении с таковыми в I триместре на 14,3 % и 7,2 %, соответственно. В дальнейшем имело место нарастание уровня fT_3 к III триместру на 21,4 % в сравнении с показателем, представленным в I триместре. При этом, уровень fT_4 за время дальнейшего наблюдения оставался практически неизменным.

– В-четвертых, показатель отношения уровней свободных фракций T_3 к T_4 на протяжении гестационного периода характеризовался отчетливой тенденцией к нарастанию, оставаясь при этом в нормальных пределах ($< 0,28$ у.ед.).

– В-пятых, в динамике гестационного периода не установлено роста частоты выявления АТ-ТПО и их уровня у беременных с нормальным йодным обеспечением.

– В-шестых, у данной группы беременных констатируется увеличение объема щитовидной железы к III триместру гестации на 13,0 % от исходного уровня, что является допустимым при условии адекватного снабжения организма йодом.

Выявленные изменения следует рассматривать как физиологические, свойственные гестационному процессу, что, по нашему мнению, отражает

адекватную компенсаторно-приспособительную функцию щитовидной железы в процессе гестации при адекватном поступлении йода в организм.

5.1.2. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с йодным дефицитом в I триместре гестации

Нами проведен сравнительный анализ показателей гипофизарно-тиреоидной системы у беременных с йодным дефицитом в I триместре гестации. Всем беременным проводилось: определение концентрации йода в моче, уровня ТТГ, fT_3 и fT_4 , АТ-ТПО в сыворотке крови, измерение объема ЩЖ с помощью ультразвукового исследования, и как показателя минимальной тиреоидной недостаточности расчет отношения fT_3 / fT_4 .

Исходные данные структуры и функции гипофизарно-тиреоидной системы беременных в I триместре гестации легли в основу распределения выбранных для обследования беременных в группы А, В, С и контрольную. В группу А были включены 154 беременных с изолированным ЙД (экскреция йода с мочой менее 100 мкг/л без минимальной тиреоидной недостаточности ($fT_3 / fT_4 < 0,28$) и уровнем ТТГ $< 2,5$ мМЕ/л). В группу В были включены 187 беременных с ЙД (йодурия менее 100 мкг/л), минимальной тиреоидной недостаточностью ($fT_3 / fT_4 \geq 0,28$ у.ед.) и уровнем ТТГ $< 2,5$ мМЕ/л. В группу С включены 65 беременных – с неперевышающим референтного диапазона (менее 30,0 МЕ/л) уровнем АТ-ТПО, с ЙД (йодурия менее 100 мкг/л) и уровнем ТТГ, превышающем рекомендуемый референтный диапазон для I триместра гестации ($\geq 2,5$ мМЕ/л) [159; 196; 246; 295]. В контрольную группу включены 59 беременных с нормальным йодным обеспечением, нормальной структурой и функцией гипофизарно-тиреоидной системы, непрерывно получающие индивидуальную йодную профилактику (калия йодид 250 мкг в сутки) весь гестационный период, начиная с прегравидарного.

Исходные показатели структуры и функции щитовидной железы у обследованных беременных представлены в Таблице 5.2. Беременность, по мнению ряда авторов, является пусковым механизмом йодного «обкрадывания»,

как организма матери, так и плода, и приводит к относительному дефициту йода. Кроме того, во время беременности отмечается повышение почечного клиренса и гломерулярной фильтрации, что становится причиной еще большей потери йода организмом [148; 149].

Таблица 5.2 – Исходные показатели структуры и функции щитовидной железы у обследованных беременных

Показатель	Группы беременных			
	Группа А n = 154	Группа В n = 187	Группа С n = 65	Группа К n = 59
Йодурия, мкг/л (Ме (25 % – 75%)) (M ± m) (min / max)	67,11 (58,10 – 75,40) 66,50 ± 0,90* 44,70 / 89,50	57,53 (46,30 – 69,50) 57,70 ± 0,97* 33,70 / 83,80	60,72 (47,20 – 68,90) 59,10 ± 1,50* 39,10 / 81,60	198,04 (172,60 – 225,90) 198,00 ± 4,30 139,00 / 251,50
ТТГ, мМЕ/л (M ± m) (min / max)	1,40 ± 0,03* 0,74 / 2,08	1,54 ± 0,03* 0,54 / 2,4	2,95 ± 0,04* 2,60 / 3,53	1,10 ± 0,05 0,46 / 1,77
fT ₃ , пмоль/л (M ± m) (min / max)	3,15 ± 0,04* 2,12 / 4,33	3,80 ± 0,02* 2,81 / 4,64	3,80 ± 0,09* 2,74 / 5,12	2,80 ± 0,05 2,17 / 3,56
fT ₄ , пмоль/л (M ± m) (min / max)	14,65 ± 0,20* 11,50 / 19,71	12,52 ± 0,08* 9,83 / 16,13	13,00 ± 0,14* 10,97 / 15,46	17,00 ± 0,26 13,44 / 20,20
fT ₃ / fT ₄ , у.ед. (M ± m) (min / max)	0,22 ± 0,003* 0,12 / 0,278	0,31 ± 0,002* 0,28 / 0,44	0,29 ± 0,01* 0,21 / 0,45	0,167 ± 0,004 0,11 / 0,23
АТ-ТПО, МЕ/мл (M ± m) (min / max)	n = 26 12,73 ± 0,47* 7,31 / 16,11	n = 32 12,58 ± 0,43* 7,30 / 16,88	n = 65 24,55 ± 0,34* 19,05 / 29,79	n = 8 11,41 ± 0,92 7,32 / 15,16
Объем ЩЖ, см ³ (M ± m) (min / max)	8,54 ± 0,13* 4,68 / 11,53	8,43 ± 0,10* 5,72 / 10,19	10,02 ± 0,18* 7,30 / 13,22	8,00 ± 0,17 5,89 / 10,04
Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с группой К, p < 0,05.				

Как видно из представленной Таблицы 5.2, все беременные в I триместре гестации имели эутиреотидный статус. В то же время, уровень ТТГ в группах беременных с ЙД статистически (p < 0,05) превышал таковой в группе контроля, составив 1,4 ± 0,03; 1,54 ± 0,03 и 2,95 ± 0,04 мМЕ/л, соответственно в группе А, В

и С. При этом, уровень ТТГ у беременных группы С в I триместре гестации превышал уровень ТТГ группы контроля в 2,7 раза, а также рекомендуемый для данного срока гестации (2,5 мМЕ/л) [159; 196; 246; 295], что отражает имеющуюся дисфункцию щитовидной железы у беременных данной группы. Уровень ТТГ у беременных групп А и В превышал его уровень в группе контроля в 1,3 и 1,4 раза, соответственно.

Наряду с этим, отмечалось различие ряда показателей структуры и функции гипотизарно-тиреоидной системы беременных в представленных группах. Медиана йодурии в группах А, В и С соответствовала йодному дефициту легкой степени, составив 67,11; 57,53 и 60,72 мкг/л, а средний уровень – $66,5 \pm 0,86$; $57,7 \pm 0,97$ и $59,1 \pm 1,46$ мкг/л соответственно, что статистически значимо (в 3,0; 3,4 и 3,4 раза меньше, $p < 0,05$) отличалось от такового показателя беременных группы контроля.

В условиях ЙД меняется синтез и секреция fT_3 и fT_4 для которых йод является субстратом, что по принципу обратной связи приводит к изменению продукции ТТГ. Последнее приводит к адаптации механизмов усвоения йода и других этапов его метаболизма, что в свою очередь изменяет продукцию тиреоидных гормонов в сторону повышения продукции fT_3 для синтеза которого необходимо 3, а не 4, атома йода.

Наше исследование полностью подтвердило эти данные. Уровень fT_3 у беременных с нормальным йодным обеспечением (группа контроля) в I триместре гестации оказался меньшим в сравнении с его уровнем у беременных с ЙД, у которых этот показатель составил $3,15 \pm 0,04$; $3,8 \pm 0,02$ и $3,8 \pm 0,09$ пмоль/л, соответственно в группах А, В и С, что в 1,1; 1,4 и 1,4 раза больше, чем в группе контроля, $p < 0,05$.

Уровень fT_4 в I триместре гестации был наивысшим у беременных группы контроля, составив $17,0 \pm 0,26$ пмоль/л, статистически значимо ($p < 0,05$) отличаясь от такового беременных с ЙД. При этом, уровень fT_4 у беременных с изолированным ЙД (группа А) был в 1,2 раза меньше, чем в контроле, а у

беременных групп В и С в 1,4 и 1,3 раза меньше, чем в контроле, составив $14,65 \pm 0,2$; $12,52 \pm 0,08$ и $13,0 \pm 0,14$ пмоль/л, соответственно.

В соответствии с уровнем продукции fT_3 и fT_4 у беременных представленных групп показатель отношения данных гормонов был наименьшим ($p < 0,05$) в группе контроля в сравнении с таковым показателем в группах беременных с ЙД, у которых уровень данного отношения (fT_3 / fT_4) составил $0,22 \pm 0,003$; $0,31 \pm 0,002$ и $0,29 \pm 0,01$ у.ед., соответственно в группах А, В и С. Это оказалось в 1,3; 1,9 и 1,7 раза больше в сравнении с показателем группы контроля. При этом, максимальный уровень отношения fT_3 к fT_4 в группе А составил 0,278 у.ед., а минимальный в группе В – 0,28 у.ед., что свидетельствует о правильно проведенной стратификации беременных в группы. Показатель отношения уровня fT_3 к уровню $fT_4 \geq 0,28$ у.ед. свидетельствовал о наличии относительного дефицита гормонов щитовидной железы (минимальная тиреоидная недостаточность) на фоне эутиреоидного статуса. Следовательно, среди беременных группы С в I триместре гестации выявилось 53,8 %, имевших минимальную тиреоидную недостаточность, а всего среди беременных с ЙД – (222) 54,7 %.

Уровень АТ-ТПО во всех группах беременных в I триместре гестации находился в пределах референтного диапазона, что свидетельствует об отсутствии аутоиммунного тиреоидита у обследованных беременных и правильно выполненном отборе пациентов в исследование. Однако, выявлена статистически значимо ($p < 0,05$) большая величина уровня АТ-ТПО у беременных с ЙД. Так, в группах А, В и С уровень АТ-ТПО, составив $12,73 \pm 0,47$; $12,58 \pm 0,43$ и $24,55 \pm 0,34$ МЕ/мл, превысил таковой в группе контроля в 1,1; 1,1 и 2,2 раза, соответственно.

Усиливающийся на фоне беременности ЙД и дополнительная гипофизарная стимуляция ЩЖ способны привести к увеличению ее объема. Установлено, что объем ЩЖ у беременных с ЙД статистически значимо ($p < 0,05$) превышал таковой у беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения в 1,1; 1,1 и 1,3 раза, составив $8,54 \pm 0,13$; $8,43 \pm 0,1$ и $10,02 \pm 0,18$ см³, соответственно в группах А, В и С. Узловых образований щитовидной железы, наличие которых являлось

критерием исключения из исследования, мы не регистрировали. Во всех случаях объем ЩЖ соответствовал нормальным показателям ($< 18,0 \text{ см}^3$), о чем свидетельствует максимальный уровень объема ЩЖ в представленных группах А, В и С – 11,53; 10,19 и 13,22 см^3 .

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать вывод о том, что отсутствие йодной дотации в прегравидарном периоде и в I триместре гестации у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита, приводит к развитию ЙД (у беременных в группах А, В и С медиана йодурии менее 100 мкг/л, уровень средних значений экскреции йода с мочой статистически значимо меньше в сравнении с группой контроля). Наряду с этим у беременных с ЙД отмечается развитие гипотироксемии (уровень свободного тироксина у беременных с ЙД статистически значимо меньше в сравнении с его уровнем в группе контроля) и гиперстимуляции гипофизарно-тиреоидной системы, проявляющейся увеличением продукции ТТГ выше 2,5 мМЕ/л у 65 (16,0 %) беременных, а также развитием минимальной тиреоидной недостаточности в группах В и С, выявляемой при уровне отношения $fT_3 \text{ к } fT_4 \geq 0,28$ у 222 (54,7 %) беременных.

5.1.3. Структурно-функциональные особенности гипофизарно-тиреоидной системы у беременных группы сравнения в динамике гестации

После установления исходного (в I триместре) тиреоидного статуса беременным с ЙД (в группах А, В и С) была назначена индивидуальная йодная профилактика препаратом калия йодид в дозе 250 мкг в сутки. Повторное изучение тиреоидного гомеостаза через 8–10 недель (во II триместре гестации) позволило установить, что 83 (53,9 %) беременные группы А (с изолированным йодным дефицитом), 107 (57,2 %) беременных группы В (с йодным дефицитом и минимальной тиреоидной недостаточностью и $\text{ТТГ} < 2,5 \text{ мМЕ/л}$) и 59 (90,8 %) беременных группы С (с йодным дефицитом, $\text{ТТГ} \geq 2,5 \text{ мМЕ/л}$ и носительством АТ-ТПО, не превышающем уровень референтных значений (менее 30,0 ед.)) ко II триместру гестации имели экскрецию йода с мочой менее 100 мкг/л. Данное

обстоятельство не противоречит имеющимся сведениям литературы, не является предметом нашего исследования, однако вызывает ряд вопросов. Тем не менее, продолжено дальнейшее изучение влияния исходного (в первом триместре гестации) йодного дефицита на гестационные и перинатальные исходы беременности.

С целью уточнения рабочей гипотезы после исключения беременных с нормальным уровнем йодурии (> 100 мкг/л) во II триместре гестации, в дальнейшее исследование были включены беременные с наличием экскреция йода с мочой менее 100 мкг/л: группа А – 83 беременные, группа В – 107 беременных, группа С – 59 беременных. Все беременные в представленных группах были рандомизированы методом слепого разделения на подгруппы: IA – 41 (49,4 %) беременная, ПА – 42 (50,6 %) беременные, IB – 54 (50,5 %) беременные, ПВ – 53 (49,5 %) беременные, IC – 29 (49,2 %) беременных, ПС – 30 (50,8 %) беременных и распределены в группы I и II. В I (основную) группу вошли беременные IA, IB и IC подгрупп, во II группу (сравнения) вошли беременные ПА, ПВ и ПС подгрупп. Учитывая сохраняющийся ЙД у части беременных, несмотря на проводимую йодную профилактику в адекватных дозах йодида калия (250 мкг/сутки), было решено продолжить назначенную йодную дотацию во всех представленных подгруппах беременных и начать коррекцию нарушений функции ЩЖ левотироксином в индивидуально подобранных дозах по назначению эндокринолога беременным с нарушением функции ЩЖ в подгруппах IB, IC, ПВ и ПС.

В настоящее время назначение заместительной гормональной терапии гормонами ЩЖ беременным с эутиреоидным статусом остается дискуссионным вопросом. Некоторые авторы [52] настаивают на целесообразности данного назначения беременным с целью профилактики гестационных и перинатальных осложнений. Заместительная гормональная терапия (левотироксин) беременным с уровнем ТТГ $\geq 2,5$ мМЕ/л в I триместре гестации и наличием АТ-ТПО, имея рекомендательный характер, в последнее время на практике принимается, как правило. Несмотря на кажущуюся простоту заместительной терапии

левотироксином, во многих случаях гипofункция щитовидной железы длительное время может оставаться декомпенсированной. Так по данным различных исследований, от 14,1 % до 52,0 % пациентов, получающих заместительную терапию, по не вполне понятным причинам находятся в состоянии декомпенсации. При этом даже незначительное увеличение дозы приводило к развитию тиреотоксикоза у 55,0 % пациентов, а уменьшение сопровождалось развитием гипотиреоза у 89 % пациентов, что как в одном, так и в другом случае имеет негативный эффект. Особое значение данные осложнения имеют для беременных. В то же время мы не нашли сведений об эффективности применяемых мероприятий у беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита. В связи с этим проведено исследование не только тиреоидного гомеостаза, но и некоторых показателей гуморального гомеостаза у беременных, получающих назначенную коррекцию йодного дефицита и нарушений функции ЩЖ в динамике гестационного процесса.

Несмотря на проводимую йодную дотацию беременным, начатую в I триместре гестации, у части из них ко II триместру экскреция йода с мочой не превышала 100 мкг/л, что можно расценивать как недостаточное йодное обеспечение и /или повышение потребностей в йоде в данный период гестации. Данное обстоятельство может иметь научное объяснение [87; 321], однако не является целью нашей работы. После повторного исследования морфофункционального состояния гипofизарно-тиреоидной системы были сформированы группы и подгруппы беременных для дальнейшего проведения работы, согласно поставленной цели и задачам. Полученные результаты служили основанием для повторных консультаций эндокринолога и коррекции терапии.

Структурно-функциональные особенности гипofизарно-тиреоидной системы во II и III триместре гестации у беременных группы сравнения (подгруппы ПА, ПВ и ПС), имеющих исходный (в I триместре гестации) ЙД, представлены в Таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Функция гипофизарно-тиреоидной системы у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп в динамике гестации

Триместр	Группа	Йодурия (мкг/л) (Ме, q25 – q75; М ± m; min / max)	ТТГ (мМЕ/л) М ± m; min / max	fT ₄ (пмоль/л) М ± m; min / max	fT ₃ (пмоль/л) М ± m; min / max	fT ₃ / fT ₄ (y.ед.) М ± m; min / max	АТ-ТПО (МЕ/мл) М ± m; min / max	Объем ЩЖ (см ³) М ± m; min / max
II	ПА n = 42	58,96 (50,86 – 65,74) 58,77 ± 1,36 43,78 / 72,18	0,92 ± 0,03 0,72 / 1,92	13,97 ± 0,34 10,03 / 17,92	3,56 ± 0,09 2,10 / 4,51	0,26 ± 0,01 0,16 / 0,39	15,91 ± 0,79 10,42 / 19,41	12,09 ± 0,43 7,68 / 17,6
	ПВ n = 53	52,00 (39,30 – 60,20) 50,70 ± 1,50 33,40 / 69,40	2,0 ± 0,04 1,50 / 2,50	12,17 ± 0,20 9,05 / 14,65	3,83 ± 0,11 2,46 / 5,33	0,32 ± 0,01 0,18 / 0,51	18,01 ± 0,93 10,32 / 23,14	12,84 ± 0,31 9,24 / 18,60
	ПС n = 30	43,35 (34,89 – 55,91) 44,91 ± 2,27 26,01 / 62,61	3,19 ± 0,11 2,16 / 4,27	12,00 ± 0,10 10,50 / 13,10	4,00 ± 0,10 3,00 / 5,00	0,34 ± 0,01 0,26 / 0,46	31,40 ± 0,80 20,20 / 46,20	14,20 ± 0,40 10,30 / 17,80
	К n = 55	158,30 (132,58 – 180,71) 158,00 ± 3,67* 113,05 / 203,44	1,60 ± 0,05* 0,93 / 2,29	18,22 ± 0,30* 14,28 / 21,22	3,20 ± 0,07* 2,36 / 3,89	0,18 ± 0,005* 0,12 / 0,26	11,49 ± 0,89* 7,90 / 14,92	8,49 ± 0,14* 5,91 / 10,10
III	ПА n = 42	119,17 (106,24 – 128,39) 121,43 ± 3,65** 89,20 / 192,40	1,90 ± 0,10** 1,10 / 2,60	13,10 ± 0,30 9,60 / 17,20	4,10 ± 0,10** 2,80 / 5,80	0,33 ± 0,02** 0,22 / 0,55	20,40 ± 1,70** 10,50 / 27,30	15,90 ± 0,30** 12,90 / 19,40
	ПВ n = 53	115,40 (100,40 – 148,40) 123,00 ± 3,68** 83,60 / 184,20	2,30 ± 0,04** 1,80 / 2,90	11,90 ± 0,10 10,30 / 13,80	4,90 ± 0,10** 3,30 / 6,10	0,41 ± 0,01** 0,26 / 0,56	25,40 ± 0,70** 20,90 / 29,60	16,90 ± 0,30** 13,70 / 20,20
	ПС n = 30	111,00 (56,18 – 130,71) 100,44 ± 6,48** 50,64 / 139,11	3,70 ± 0,20** 2,20 / 5,60	11,90 ± 0,10 11,10 / 13,20	5,10 ± 0,10** 4,10 / 6,40	0,43 ± 0,01** 0,34 / 0,54	31,60 ± 0,40 28,70 / 39,90	18,00 ± 0,20** 16,20 / 20,10
	К n = 58	192,76 (156,07 – 227,06) **193,00 ± 6,09* 102,37 / 273,80	**1,20 ± 0,03* 0,75 / 1,55	18,00 ± 0,26* 14,66 / 21,96	**3,40 ± 0,07* 2,58 / 4,18	0,19 ± 0,005* 0,14 / 0,27	12,79 ± 0,84* 10,24 / 16,81	**9,04 ± 0,14* 7,24 / 10,78

Примечания.

1. * – статистически значимое различие (p < 0,05) с группой ПА, ПВ, ПС.

2. ** – статистически значимое различие показателя (p < 0,05) между триместрами.

Во II триместре гестации у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп сохранялся ЙД и его тяжесть в подгруппах ПА, ПВ соответствовала легкой степени – медиана йодурии составила 58,96 мкг/л и 52,0 мкг/л, соответственно.

В подгруппе ПС медиана йодурии составила 43,35 мкг/л, что соответствовало ЙД средней степени тяжести (Таблица 5.3).

Анализируя средний уровень йодурии у беременных представленных подгрупп можно констатировать, что он был статистически значимо меньшим ($p < 0,05$) в сравнении с его уровнем у беременных группы контроля и составил $58,77 \pm 1,36$; $50,7 \pm 1,5$ и $44,91 \pm 2,27$ мкг/л, соответственно.

При анализе минимальных и максимальных колебаний йодурии у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп не выявлено беременных с ЙД тяжелой степени (не выявлено беременных с йодурией менее 20 мкг/л).

На фоне продолжающейся йодной дотации к III триместру гестации у беременных обследованных подгрупп ЙД был устранен, о чем свидетельствует уровень медианы йодурии, составивший 119,17; 115,4 и 111,0 мкг/л, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Средний уровень йодурии в представленных подгруппах статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился в сравнении со II триместром гестации, но оставался значимо ($p < 0,05$) меньшим в 1,6; 1,6 и 1,9 раза в сравнении с группой контроля, составив $121,43 \pm 3,65$; $123,0 \pm 3,68$ и $100,44 \pm 6,48$ мкг/л, соответственно для подгрупп ПА, ПВ и ПС. В то же время, интервал колебаний (минимум / максимум) уровня йодурии в III триместре гестации в представленных подгруппах составил 89,2 / 192,4; 83,6 / 184,2 и 50,64 / 139,11 мкг/л, соответственно минимуму и максимуму для подгрупп ПА, ПВ и ПС. Минимальный уровень йодурии указывает на то, что, несмотря на продолжающуюся йодную дотацию во всех указанных подгруппах и гормональную терапию в подгруппах ПВ и ПС, медиану йодурии, превышающую 100 мкг/л в каждой из них, к III триместру гестации, все-таки, выявлялись беременные с уровнем экскреции йода с мочой менее 100 мкг/л: 8 (19,0 %) женщин во ПА подгруппе, 13 (24,5 %) – в подгруппе ПВ и 10 (33,3 %) – в подгруппе ПС.

При анализе функциональной активности гипофиза по уровню ТТГ в подгруппах ПА, ПВ и ПС в динамике гестационного процесса установлено, что его уровень во всех подгруппах во II триместре гестации имел статистически значимое различие ($p < 0,05$) с контролем, составив $0,92 \pm 0,03$; $2,0 \pm 0,04$ и $3,19 \pm 0,11$ мМЕ/л, соответственно. При этом, уровень ТТГ у беременных ПА подгруппы был в 1,7 раз меньше, а у беременных ПВ и ПС подгрупп в 1,3 и 2,0 раза больше в сравнении с группой контроля, соответственно. Анализ минимальных и максимальных значений уровня ТТГ свидетельствует о том, что все беременные ПА и ПВ подгрупп имели эутиреоидный статус – $0,72 / 1,92$ и $1,5 / 25$ мМЕ/л, соответственно. Среди беременных ПС подгруппы 3 (10,0 %) пациентки имели уровень ТТГ выше референтного $4,14$ мМЕ/л (минимум / максимум уровня ТТГ – $2,16 / 4,27$ мМЕ/л), что требовало повторной консультации эндокринолога и коррекции терапии.

К III триместру гестации, на фоне продолжающейся коррекции йодного статуса и гормонального баланса щитовидной железы, у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп регистрируется рост уровня ТТГ в отличие от группы контроля, в которой отмечено его снижение. Так, уровень ТТГ составил $1,9 \pm 0,1$; $2,3 \pm 0,04$ и $3,7 \pm 0,2$ мМЕ/л, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Таким образом, в III триместре гестации уровень ТТГ в подгруппах ПА, ПВ и ПС превышал его уровень в группе контроля в 1,6; 1,9 и 3,1 раза, соответственно, что имело статистически значимое отличие в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$.

Различия уровня ТТГ в подгруппах между II и III триместрами носили статистически значимый характер ($p < 0,05$). Как во II триместре гестации, так и в III триместре беременные ПА и ПВ подгрупп сохраняли эутиреоидный статус, о чем свидетельствуют результаты анализа минимальных и максимальных значений уровня ТТГ (соответственно $1,1 / 2,6$ и $1,8 / 2,9$ мМЕ/л). А среди беременных ПС подгруппы к III триместру гестации количество беременных, имеющих уровень ТТГ более $4,14$ мМЕ/л, возросло до 6 (20,0 %) с 3 (10,0 %) человек во II триместре, уровень минимальных и максимальных значений ТТГ

составил 2,2 / 5,6 мМЕ/л. Сохраняющаяся гипотиреоидная дисфункция требовала повторных консультаций эндокринолога и коррекции гормональной терапии.

При анализе гормональной активности ЩЖ в динамике гестации у беременных с исходным ЙД установлено, что уровень fT_3 во II триместре гестации был статистически значимо выше ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля на 11,3; 19,7 и 25,0 % и составил $3,56 \pm 0,09$; $3,83 \pm 0,11$ и $4,0 \pm 0,1$ пмоль/л, соответственно у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

К III триместру гестации отмечена отчетливая тенденция к увеличению уровня fT_3 в указанных подгруппах, аналогично группе контроля. Однако, в отличие от группы контроля, где уровень данного показателя в III триместре гестации статистически не отличался ($p > 0,05$) от II триместра, в подгруппах ПА, ПВ и ПС уровень fT_3 в III триместре был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем во II триместре. Так, fT_3 в III триместре гестации составил $4,1 \pm 0,1$; $4,9 \pm 0,1$ и $5,1 \pm 0,1$ пмоль/л, что на 20,6; 44,1 и 50,0 % выше, чем в группе контроля, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Такая динамика и характер изменений уровня свободного трийодтиронина могут свидетельствовать в пользу сохраняющейся тиреоидной дисфункции.

Уровень fT_4 в представленных подгруппах, не имея ($p > 0,05$) статистически значимой динамики от II к III триместру гестации, имел меньший уровень ($p < 0,05$) как во II триместре гестации, так и в III, в сравнении с группой контроля на 23,3 % и 27,2 %, 33,2 % и 33,9 %, 34,1 % и 33,9 %, составив $13,97 \pm 0,34$ и $13,1 \pm 0,3$ пмоль/л, $12,17 \pm 0,2$ и $11,9 \pm 0,1$ пмоль/л и $12,0 \pm 0,1$ и $11,9 \pm 0,1$ пмоль/л, соответственно во II и III триместрах в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Меньшие, в сравнении с группой контроля, уровни свободного тироксина, выявленные в динамике гестации у беременных с исходным йодным дефицитом, свидетельствует в пользу гипотиреоидной дисфункции ЩЖ, которая обусловлена недостаточным поступлением йода в организм, что сопровождается преимущественной продукцией трийодтиронина, для которого необходимо меньше йода, чем для тироксина.

Весьма показательны колебания уровня fT_4 . Значения минимальных и максимальных уровней составили 10,03 / 17,92 и 9,6 / 17,2 пмоль/л; 9,05 / 14,65 и 10,3 / 13,8 пмоль/л и 10,5 / 13,1 и 11,1 / 13,2 пмоль/л, соответственно во II и III триместрах гестации в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Кроме выявленной относительной гипотироксемии у беременных с исходным ЙД во II и III триместрах гестации была также установлена (по результатам анализа минимальных значений fT_4) гипотиреоидная дисфункция ЩЖ, трактуемая как манифестный гипотиреоз (снижение уровня fT_4 ниже порогового – 11,5 пмоль/л), у 5 (11,9 %), 15 (28,3 %) и 9 (30,0 %) беременных во II триместре гестации и у 11 (26,2 %), 21 (39,6 %) и 6 (20,0 %) беременных в III триместре гестации, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Из представленного анализа следует, что в условиях отсутствия йодной профилактики в перигравидарном периоде и дефиците потребления йода в I триместре гестации, коррекция недостаточного поступления йода в организм и коррекция нарушений функции ЩЖ во время гестации, не всегда приводит к ожидаемому результату.

Достаточно важной является оценка отношения уровня fT_3 к уровню fT_4 , как показателя функциональной активности ЩЖ, который был использован нами для распределения беременных в подгруппы. Уровень $fT_3 / fT_4 \geq 0,28$ отражает наличие минимальной тиреоидной недостаточности при сохранении эутиреоидного статуса у беременных. У беременных с изолированным йодным дефицитом (подгруппа ПА) отсутствовали беременные с минимальной тиреоидной недостаточностью в I триместре гестации. Ко II триместру на фоне проведения коррекции йодного дефицита уровень отношения fT_3 к fT_4 составил $0,26 \pm 0,01$ у.ед. при этом минимальное значение данного показателя составило 0,16 у.ед., а максимальное 0,39 у.ед. В III триместре гестации этот показатель, увеличился ($p < 0,05$) до $0,33 \pm 0,02$ у.ед. (минимум – 0,22 у.ед., максимум – 0,55 у.ед.). Это свидетельствует о том, что, несмотря на проводимую йодную дотацию, ко II триместру гестации в данной подгруппе появилось 11 (26,2 %) беременных, имевших минимальную тиреоидную недостаточность, а к III триместру их количество возросло до

16 (38,1 %). Во IIВ подгруппе уровень отношения fT_3 к fT_4 во II триместре гестации составил $0,32 \pm 0,01$ у.ед., а в III триместре – $0,41 \pm 0,01$ у.ед., $p < 0,05$. Минимальные и максимальные показатели колебания данного отношения составили $0,18 / 0,51$ у.ед. и $0,26 / 0,56$ у.ед., соответственно во II и III триместрах. При этом, если в I триместре все беременные IIВ подгруппы имели минимальную тиреоидную недостаточность, т.к. данный показатель был положен в основу распределения в эту подгруппу, то на фоне проводимой дотации йода их количество во II триместре гестации снизилось до 37 (69,8 %) человек, а к III триместру гестации (на фоне йодной дотации и терапии левотироксином) их количество существенно увеличилось в сравнении со II триместром до 51 (96,2 %) беременной, $p < 0,05$.

У беременных IIС подгруппы уровень отношения fT_3 к fT_4 во II триместре составил $0,34 \pm 0,01$ у.ед., а к III триместру статистически значимо вырос до $0,43 \pm 0,01$ у.ед., $p < 0,05$. При этом минимальный уровень данного показателя составил 0,26 и 0,34 у.ед., а максимальный – 0,46 и 0,54 у.ед., соответственно во II и III триместрах гестации. Следовательно, во II триместре гестации только у 5 (16,7 %) беременных данной подгруппы минимальная тиреоидная недостаточность была устранена проводимой йодной коррекцией, сохраняясь у 25 (83,3 %).

К III триместру гестации, несмотря на продолжающуюся йодную дотацию и гормональную коррекцию (левотироксин) все беременные данной подгруппы имели минимальную тиреоидную недостаточность.

Как во II, так и в III триместре гестации уровень отношения fT_3 к fT_4 в подгруппах IIА, IIВ и IIС имел статистически значимо большую величину в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). И если в группе контроля данный показатель имел весьма незначительный рост со сроком гестации, то в подгруппах IIА, IIВ и IIС, отмечен его статистически значимый рост ($p < 0,05$) со II к III триместру гестации.

Доказано, что проведение коррекции йодного дефицита и функции ЩЖ у беременных группы сравнения (подгруппы IIА, IIВ и IIС) не сопровождалось ростом

уровня АТ-ТПО, о чем свидетельствуют соответствующие показатели, представленные в Таблице 5.3.

Не установлено новых случаев выявления АТ-ТПО у беременных в динамике гестации, что подтверждает имеющиеся данные литературы об отсутствии влияния дотации йода в дозе 250 мкг в сутки во время гестации на возникновение йодиндуцированного тиреоидита. Кроме того, сохранялась тенденция к статистической ($p < 0,05$) разнице уровня АТ-ТПО у беременных с исходным ЙД и беременных группы контроля во II и III триместрах гестации. Также установлен статистически значимый рост уровня АТ-ТПО между триместрами у беременных с исходным ЙД, $p < 0,05$. Уровень АТ-ТПО у беременных с исходным ЙД (подгруппы ПА, ПВ и ПС) во II и III триместрах гестации составил $15,91 \pm 0,79$ и $20,4 \pm 1,7$ МЕ/мл, $18,01 \pm 0,93$ и $25,4 \pm 0,7$ МЕ/мл и $31,4 \pm 0,8$ и $31,6 \pm 0,4$ МЕ/мл, соответственно во II и III триместрах гестации в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

На фоне продолжающейся йодной дотации и гормональной коррекции функции ЩЖ отмечался статистически значимый рост объема ЩЖ от II триместра гестации к III, как у беременных с исходным ЙД, так и у беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения, $p < 0,05$. Объем ЩЖ у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС во II триместре гестации составил $12,09 \pm 0,43$; $12,84 \pm 0,31$ и $14,2 \pm 0,4$ см³, а в III триместре – $15,9 \pm 0,3$; $16,9 \pm 0,3$ и $18,0 \pm 0,2$ см³. Во всех случаях объем ЩЖ у беременных с исходным ЙД был больше в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. В то же время, если превышение допустимого рекомендуемого объема ЩЖ (18,0 см³) во II триместре гестации было отмечено в единичном случае 1,9 % (1) у беременной из подгруппы ПВ, где он составил 18,6 см³, то в III триместре гестации объем ЩЖ более 18,0 см³ имели 9 (21,4 %) беременных в подгруппе ПА, 15 (28,9 %) в подгруппе ПВ и 15 (50,0 %) беременных в подгруппе ПС.

Проведенным исследованием установлено, что к III триместру гестации, несмотря на проводимую йодную дотацию, 8 (19,0 %), 13 (24,5 %) и 10 (33,3 %) беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС с исходным ЙД имели экскрецию йода с мочой менее 100 мкг/л. Кроме того, у беременных с исходным йодным дефицитом, как во II, так и в III триместрах гестации сохраняется гипотиреоидная дисфункция

ЩЖ, проявляющаяся относительной гипотироксемией (уровень свободного тироксина был меньше на 23,3 % и 27,2 %, 33,2 % и 33,9 % и 34,1 % и 33,9 % в сравнении с группой контроля, соответственно во II и III триместрах гестации у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп), наличием минимальной тиреоидной недостаточности (у 11 (26,2 %) и 16 (38,1 %), 37 (69,8 %) и 51 (96,2 %) и у 25 (83,3 %) и 30 (100,0 %) беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп, соответственно во II и III триместрах гестации), наличием манифестного гипотиреоза (снижение уровня fT_4 ниже порогового – 11,5 пмоль/л), у 5 (11,9 %), 15 (28,3 %) и 9 (30,0 %) беременных во II триместре гестации и у 11 (26,2 %), 21 (39,6 %) и 6 (20,0 %) беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС в III триместре гестации, а также наличием субклинического гипотиреоза у 3 (10,0 %) и 6 (20,0 %) беременных ПС подгруппы во II и III триместрах гестации. Также установлено патологическое увеличение объема щитовидной железы (более 18,0 см³) у 9 (21,4 %) беременных в подгруппе ПА, 15 (28,9 %) – в подгруппе ПВ и 15 (50,0 %) беременных в подгруппе ПС.

Полученные сведения подтверждают необходимость контроля структуры и функции щитовидной железы в динамике гестационного процесса у беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита и имеющими исходный йодный дефицит (в I триместре гестации), а также разработки патогенетически обоснованных эффективных методов коррекции нарушений йодного обеспечения и функции ЩЖ.

5.2. Состояние липидного гомеостаза

Адаптация организма женщины к беременности сопровождается изменением ряда метаболических процессов, среди которых принципиальная роль принадлежит липидному обмену. Доказано, что во время беременности происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный. С началом гестации отмечается увеличение массы тела беременной, что обусловлено гиперфагией и усилением липогенеза. Прогестерон и эстрогены оказывают непосредственное влияние на изменение уровня и формирование особенностей

обмена липидов на протяжении всего гестационного периода. Содержание липидов в крови волнообразно повышается по мере прогрессирования беременности [114; 124; 136]. Таким образом, при физиологической беременности все звенья липидного гомеостаза направлены на гармоничное развитие плода, подготовку материнского организма к родам и рождению здорового ребенка.

Липидный обмен является первичной «мишенью» при ЙД [191; 192]. Имеется множество работ, подтверждающих нарушение липидного обмена при нарушении функции ЩЖ [121; 122; 137; 234–236; 238–242]. Однако, нет убедительных данных о состоянии липидного гомеостаза у беременных, проживающих в регионе природного умеренного йодного дефицита, как при наличии ЙД, так и при нормальном уровне йодного обеспечения. Данное обстоятельство послужило поводом для проведения исследований липидного профиля и его взаимосвязи с развитием гестационных и перинатальных осложнений у беременных на фоне ЙД.

5.2.1. Динамика показателей липидного гомеостаза у беременных с нормальным уровнем потребления йода

Исследования показателей липидного обмена проводились трижды за период гестационного процесса – в 6–8 недель, 16–18 недель и в 32–34 недели гестации. Показатели липидного обмена группы беременных с нормальным йодным обеспечением, получавших йодную профилактику, начиная с прегравидарного периода, менялись в течении гестации и представлены в Таблице 5.4. Уровень ХС у беременных данной группы увеличивался с $4,12 \pm 0,12$ ммоль/л в I триместре до $4,61 \pm 0,11$ и $6,51 \pm 0,26$ ммоль/л во II и III триместре гестации.

В III триместре гестации уровень ХС превышал в 1,6 раза его уровень в I и в 1,4 раза его уровень во II триместре. Выявленные различия уровней ХС между I и II триместром, I и III триместром и II и III триместром носили статистически значимый уровень, $p < 0,05$.

Аналогично ХС прогрессивно увеличивался в динамике гестации и уровень ТГ, превысив к окончанию гестации исходный уровень в 1,8 раза, $p < 0,05$. Уровень ТГ в III триместре был наиболее высоким, составив $2,0 \pm 0,07$ ммоль/л.

В I и II триместрах гестации уровень ТГ составил $1,1 \pm 0,06$ и $1,7 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно. Различия показателя ТГ между I и II триместром, I и III триместром, а также II и III триместром были статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 5.4 – Показатели липидного обмена у беременных с нормальным йодным обеспечением в динамике гестационного процесса ($M \pm m$)

Показатель	Триместр		
	I, n = 59	II, n = 54	III, n = 57
ХС, ммоль/л	$4,12 \pm 0,12^*$	$4,61 \pm 0,11^{**}$	$6,51 \pm 0,26$
ЛПВП, ммоль/л	$1,71 \pm 0,06^*$	$1,01 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,04$
ИА, у.ед.	$1,63 \pm 0,14^*$	$3,89 \pm 0,22^{**}$	$7,06 \pm 0,51$
ЛПНП, ммоль/л	$1,92 \pm 0,14^*$	$2,83 \pm 0,12$	$4,69 \pm 0,26$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,50 \pm 0,03^*$	$0,77 \pm 0,03^{**}$	$0,91 \pm 0,03$
ТГ, ммоль/л	$1,10 \pm 0,06^*$	$1,70 \pm 0,06^{**}$	$2,00 \pm 0,07$
Примечания.			
1. * – различие статистически значимо ($p < 0,05$) в сравнении со II и III триместром.			
2. ** – различие статистически значимо ($p < 0,05$) в сравнении с III триместром.			

Показатели уровней ЛПНП и ЛПОНП росли в течение гестации, имея статистически значимые ($p < 0,05$) отличия между триместрами. Так, уровень ЛПНП и ЛПОНП в I, II и III триместрах гестации составил $1,92 \pm 0,14$ и $0,5 \pm 0,03$ ммоль/л, $2,83 \pm 0,12$ и $0,77 \pm 0,03$ ммоль/л, $4,69 \pm 0,26$ и $0,91 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно. Таким образом, к окончанию гестационного процесса показатель ЛПНП увеличился в 2,4 раза, а уровень ЛПОНП – в 1,9 раза ($p < 0,05$).

В ходе исследования нами выявлена обратная зависимость между уровнем ЛПВП и сроком гестации. Уровень ЛПВП в I триместре составил $1,71 \pm 0,06$ ммоль/л, что статистически выше ($p < 0,05$) показателей во II ($1,0 \pm 0,03$ ммоль/л) и III ($0,92 \pm 0,04$ ммоль/л) триместрах гестации. Различий уровня ЛПВП между II и III триместром гестации не установлено, $p > 0,05$. В целом, к окончанию гестационного периода показатель ЛПВП снизился в 1,9 раза ($p < 0,05$).

С течением гестации отмечался рост индекса атерогенности. Наиболее высоким он выявился в III триместре ($7,06 \pm 0,51$ у.ед.), превышая показатель в I триместре в 4,3 раза, и в 1,8 раза – показатель во II триместре, при этом отмечалась статистически значимая разница его уровня между триместрами, $p < 0,05$.

В результате проведенного исследования установлена активация липидного гомеостаза у беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения, что проявляется увеличением уровня ХС в 1,6 раза ($p < 0,05$), ЛПНП – в 2,4 ($p < 0,05$), ТГ – в 1,8 ($p < 0,05$), ИА – в 4,3 ($p < 0,05$), ЛПОНП – в 1,8 раза ($p < 0,05$) и снижением уровня ЛПВП в 1,9 раза ($p < 0,05$). Полученные данные не противоречат сведениям литературы об изменении липидного гомеостаза при физиологически протекающей беременности и отражают характер физиологических адаптационных изменений организма женщины на процесс гестации в условиях адекватного обеспечения организма йодом.

5.2.2. Особенности липидного гомеостаза у беременных с йодным дефицитом в I триместре гестации

Изучение липидного гомеостаза в I триместре гестации у беременных с ЙД (группы А, В и С) позволило установить, что наибольшие изменения, в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного обеспечения, имели беременные группы В и С, $p < 0,05$ (Рисунок 5.1).

Уровень ХС в группах А, В и С, составив $4,36 \pm 0,06$; $4,4 \pm 0,05$ и $4,97 \pm 0,08$ ммоль/л, превысив показатели группы контроля на 5,8 %, 6,8 % и

20,6 %. Для беременных группы В и С данное различие имело статистически значимый уровень, $p < 0,05$.

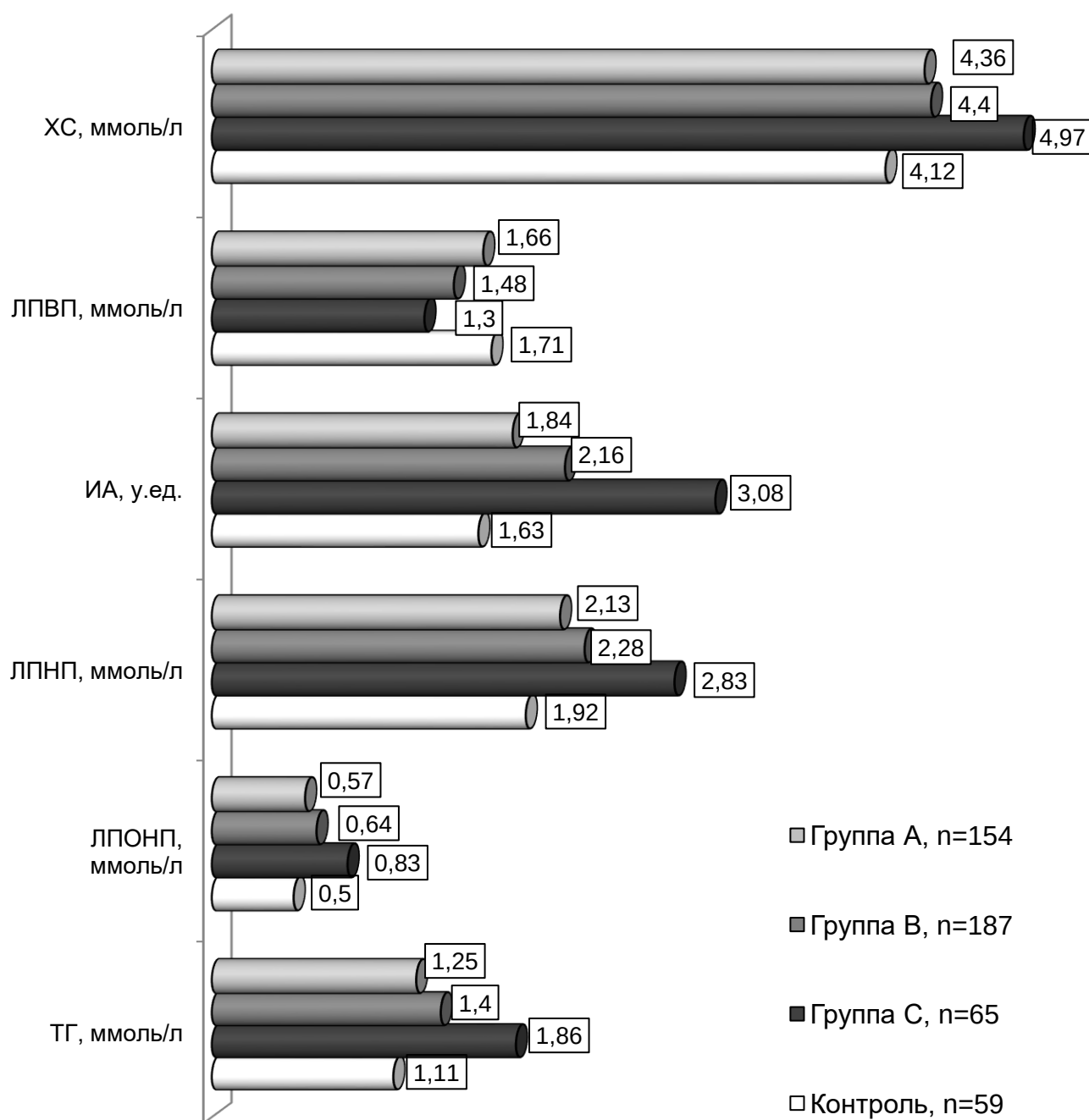


Рисунок 5.1 – Исходные показатели липидного профиля
у обследованных беременных

Уровень ЛПНП у беременных в группах А в I триместре гестации не имел статистической разницы ($p > 0,05$) в сравнении с группой контроля и в отличие от беременных группы В и С, в которых уровень ЛПНП статистически значимо ($p < 0,05$) превышал их уровень у беременных группы контроля, составив

$2,13 \pm 0,06$; $2,28 \pm 0,06$ и $2,83 \pm 0,1$ ммоль/л, что оказалось выше, чем в группе контроля на 10,9; 18,8 и 47,4 %, соответственно в группах А, В и С.

Уровень ЛПОНП у всех беременных с ЙД оказался выше группы контроля на 14,0 %, 28,0 % и 68,0 % и составил $0,57 \pm 0,01$; $0,64 \pm 0,01$ и $0,84 \pm 0,02$ ммоль/л, соответственно в группах А, В и С. Для всех беременных с йодным дефицитом (группы А, В и С) различия носили значимый характер, $p < 0,05$.

У беременных с ЙД уровень ТГ в I триместре гестации был выше группы контроля на 13,6; 27,3 и 69,0 % и составил $1,25 \pm 0,02$; $1,4 \pm 0,03$ и $1,86 \pm 0,05$ ммоль/л в группах А, В и С. Аналогично ЛПОНП для беременных с йодным дефицитом (группы А, В и С) данные различия уровня ТГ с их уровнем в группе контроля носили значимый характер, $p < 0,05$.

Наряду с более высоким уровнем ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП в I триместре гестации у беременных с ЙД в сравнении с беременными с нормальным йодным обеспечением отмечался более низкий уровень ЛПВП на 2,9; 13,5 и 23,9 %, соответственно в группах А, В и С. При этом статистически значимое ($p < 0,05$) различие данного показателя, в сравнении с группой контроля, отмечено у беременных в группах В и С. Таким образом, уровень ЛПВП в представленных группах составил $1,66 \pm 0,04$; $1,48 \pm 0,03$ и $1,3 \pm 0,04$ ммоль/л, соответственно в группах А, В и С.

С учетом выявленных изменений липидного метаболизма установлен более высокий уровень ИА у всех беременных с ЙД (группы А, В и С) в сравнении с группой контроля на 12,9; 31,9 и 87,7 %, соответственно и он составил $1,84 \pm 0,09$; $2,15 \pm 0,07$ и $3,06 \pm 0,14$ у.ед., соответственно в группах А, В и С. Статистически значимой данная разница была между группами В и контролем, и С и контролем, $p < 0,05$. Для беременных группы А различия не носили значимый характер, $p > 0,05$.

Таким образом, при изучении липидного гомеостаза у беременных с ЙД в I триместре гестации установлено наличие дислипидемии, что отличало их от беременных группы контроля, имеющих нормальный уровень йодного обеспечения. У беременных с ЙД выявлено наличие гиперхолестеринемии

(уровень ХС превышал его уровень в группе контроля на 5,8 %, 6,8 % и 20,6 %), гипертриглицеридемии (уровень ТГ превышал его уровень в группе контроля на 13,6 %, 27,3 % и 69,0 %), превышение уровня ЛПНП на 10,9 %, 18,8 % и 47,4 %, превышение уровня ЛПОНП на 14,0 %, 28,0 % и 68,0 %, превышение уровня ИА на 12,9 %, 31,9 % и 87,7 %, при снижении уровня ЛПВП на 2,9 %, 13,5 % и 23,9 % в сравнении с беременными группы контроля, соответственно в группах А, В и С.

5.2.3. Состояние липидного гомеостаза у беременных группы сравнения во II и III триместрах гестации

Сохраняющийся ко II триместру гестации ЙД на фоне начатой йодной дотации сопровождался отсутствием положительных изменений биохимического гомеостаза у беременных. И прежде всего это коснулось липидного обмена у беременных. Данный факт соответствует представлениям о влиянии ЙД на организм человека.

Как видно из представленной Таблицы 5.5, уровень ХС во II триместре гестации в подгруппах ПА, ПВ и ПС статистически значимо ($p < 0,05$), превышал таковой в группе контроля в 1,2; 1,1 и 1,4 раза, составив $5,4 \pm 0,1$; $5,2 \pm 0,1$ и $6,6 \pm 0,2$ ммоль/л.

Аналогично группе контроля у беременных с исходным ЙД к III триместру гестации происходит увеличение уровня ХС, $p < 0,05$. Проводимая терапия не устранила к окончанию гестации существующие во II триместре различия уровней ХС у беременных с исходным ЙД и группой контроля, $p < 0,05$.

Таблица 5.5 – Показатели липидного обмена у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп в динамике гестации ($M \pm m$)

Триместр	Группа	ХС (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ИА (у.ед.)	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПОНП (ммоль/л)
II	ПА n = 42	**5,40 ± 0,10*	**0,90 ± 0,02*	**1,80 ± 0,10	**5,00 ± 0,20*	**3,70 ± 0,10*	**0,80 ± 0,03
	ПВ n = 53	**5,20 ± 0,10*	**1,00 ± 0,02	**2,20 ± 0,10*	**4,60 ± 0,20*	**3,30 ± 0,10*	**1,00 ± 0,03*
	ПС n = 30	**6,60 ± 0,20*	**0,80 ± 0,03*	**2,40 ± 0,10*	**7,20 ± 0,40*	**4,60 ± 0,20*	**1,10 ± 0,04*
	К n = 55	**4,61 ± 0,11	1,01 ± 0,03	**1,70 ± 0,06	**3,89 ± 0,22	**2,83 ± 0,12	**0,77 ± 0,03
III	ПА n = 42	7,00 ± 0,20	0,80 ± 0,03*	2,30 ± 0,10*	8,00 ± 0,04	5,10 ± 0,20	1,10 ± 0,04*
	ПВ n = 53	7,00 ± 0,20	0,70 ± 0,02*	2,70 ± 0,10*	9,80 ± 0,50*	5,10 ± 0,20	1,20 ± 0,03*
	ПС n = 30	8,20 ± 0,20*	0,60 ± 0,03*	3,20 ± 0,10*	13,20 ± 0,90*	6,20 ± 0,30*	1,40 ± 0,06*
	К n = 58	6,51 ± 0,26	0,92 ± 0,04	2,00 ± 0,07	7,06 ± 0,51	4,69 ± 0,26	0,91 ± 0,03

Примечания.

1. * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой К.2. ** – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между триместрами.

Уровень ХС в III триместре гестации у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС, превысив в 1,1; 1,1 и 1,3 раза уровень ХС у беременных группы контроля, составив $7,0 \pm 0,2$; $7,0 \pm 0,2$ и $8,2 \pm 0,2$ ммоль/л.

Уровень ТГ во II триместре гестации у беременных ПА подгруппы, не имея статистически значимого отличия ($p > 0,05$), все таки превышал его показатель группы контроля на 10,0 %, составив $1,8 \pm 0,1$ ммоль/л. В это же время, уровень ТГ в подгруппах ПВ и ПС, статистически значимо ($p < 0,05$) превышал в 1,3 и 1,4 раза аналогичный показатель группы контроля.

К III триместру гестации уровень ТГ во всех представленных подгруппах, аналогично группе контроля, вырос. Во ПА подгруппе к III триместру гестации уровень ТГ вырос до $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л и был выше, чем в группе контроля в 1,2 раза ($p < 0,05$), а в подгруппах ПВ и ПС его уровень составил $2,7 \pm 0,1$ и $3,2 \pm 0,1$ ммоль/л, соответственно. При этом, в обоих случаях разница носила статистически значимый характер ($p < 0,05$), а уровень превышения, в сравнении с группой контроля, составил 1,4 и 1,6 раза.

При анализе показателя ЛПВП установлено, что во II триместре гестации в подгруппе ПА он оказался на 12 % меньше ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля, составив $0,9 \pm 0,02$ ммоль/л. В подгруппе ПВ их уровень составил $1,0 \pm 0,02$ ммоль/л и не имел статистически значимого отличия ($p > 0,05$) от группы контроля. В подгруппе ПС уровень ЛПВП был статистически значимо меньше, чем в группе контроля в 1,3 раза, составив $0,8 \pm 0,03$ ммоль/л, ($p < 0,05$).

К III триместру гестации уровень липопротеидов высокой плотности в подгруппах ПА, ПВ и ПС снижался аналогично группе контроля и был статистически значимо меньшим в отличие от II триместра гестации, $p < 0,05$. Таким образом, его уровень в подгруппе ПА составил $0,8 \pm 0,03$ ммоль/л и был в 1,2 раза меньше, чем в группе контроля.

В подгруппах ПВ и ПС в III триместре гестации разница уровня ЛПВП с группой контроля также носила статистически значимый характер ($p < 0,05$) и их уровень был ниже, чем в группе контроля в 1,3 и 1,5 раза, составив $0,7 \pm 0,02$ и $0,6 \pm 0,03$ ммоль/л, соответственно.

На фоне повышения уровня ХС и снижения уровня ЛПВП у беременных с исходным ЙД в подгруппах ПА, ПВ и ПС во II триместре гестации, был установлен статистически значимо больший уровень ЛПНП ($p < 0,05$), в сравнении с группой контроля, что отражает наличие дислипидемии у этих беременных. Так, уровень ЛПНП во II триместре гестации в подгруппах беременных ПА, ПВ и ПС превышал их уровень группы контроля в 1,3; 1,2 и 1,6 раза, составив $3,7 \pm 0,1$; $3,3 \pm 0,1$ и $4,6 \pm 0,2$ ммоль/л.

К окончанию гестации в подгруппах ПА, ПВ и ПС, аналогично группе контроля, уровень ЛПНП статистически значимо ($p < 0,05$) вырос в сравнении со II триместром, составив $5,1 \pm 0,2$; $5,1 \pm 0,2$ и $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л, соответственно. При этом, в III триместре гестации лишь в подгруппе ПС уровень ЛПНП был статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе контроля. Разница с группой контроля составила 1,1; 1,1 и 1,3 раза, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Что касается значения показателя ЛПОНП, в подгруппе ПА во II триместре гестации он не имел статистически значимого ($p > 0,05$) отличия в сравнении с группой контроля, однако к III триместру гестации уровень ЛПОНП у беременных в подгруппе ПА статистически значимо вырос и в 1,2 раза превосходил показатель в группе контроля, составив $1,1 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,05$. Во ПВ и ПС подгруппах уровень ЛПОНП, как во II, так и в III триместрах гестации статистически значимо ($p < 0,05$) превышал уровень данного показателя в группе контроля в 1,3 и 1,4 раза и 1,3 и 1,5 раза, составив $1,0 \pm 0,03$ и $1,1 \pm 0,04$ ммоль/л, $1,2 \pm 0,03$ и $1,4 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно во ПВ и ПС подгруппе, во II и III триместрах гестации. При этом отмечено, что во всех подгруппах (ПА, ПВ и ПС) уровень ЛПОНП увеличивался от II к III триместру гестации и имел статистическое различие между триместрами, аналогично группе контроля, $p < 0,05$.

Как интегральный показатель липидного обмена в динамике гестации менялся и уровень индекса атерогенности. Во II триместре гестации во всех представленных подгруппах (ПА, ПВ и ПС) ИА был статистически ($p < 0,05$) выше в сравнении с группой контроля в 1,3; 1,2 и 1,9 раза, составив $5,0 \pm 0,2$; $4,6 \pm 0,2$ и $7,2 \pm 0,4$ у.ед., соответственно.

К III триместру гестации в представленных подгруппах происходит рост уровня ИА аналогично группе контроля. Однако во IIA подгруппе уровень ИА в III триместре гестации не имел статистически значимого ($p > 0,05$) различия в сравнении с группой контроля, в отличие от беременных в подгруппах IIB и IIC ($p < 0,05$), составив $8,0 \pm 0,04$; $9,8 \pm 0,5$ и $13,2 \pm 0,9$ у.ед., соответственно в представленных подгруппах IIA, IIB и IIC, превысив его уровень в группе контроля в 1,1; 1,4 и 1,9 раза.

Несмотря на проводимую коррекцию йодной недостаточности и дисфункции ЩЖ у беременных IIA, IIB и IIC подгрупп, в течение гестационного процесса сохраняется нарушение обмена липидов (дислипидемией) как во II, так и в III триместре гестации. Важно отметить прогрессирование дислипидемии у беременных представленных подгрупп от II триместра гестации к III. Дислипидемия у беременных группы сравнения характеризовалась: гиперхолестеринемией (уровень ХС во II триместре гестации статистически значимо превышал его уровень в группе контроля в 1,2; 1,1 и 1,4 раза, а в III триместре в 1,1; 1,1 и 1,3 раза, соответственно в подгруппах IIA, IIB и IIC), гипертриглицеридемией (превышение уровня ТГ во II триместре в подгруппах IIA, IIB и IIC в 1,1; 1,3 и 1,4 раза и в 1,2; 1,4 и 1,6 раза в III триместре гестации, соответственно), увеличением уровня ЛПНП и ЛПОНП (превышение уровня ЛПНП у беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC его уровня в группе контроля во II триместре гестации в 1,3; 1,2 и 1,6 раза и в III триместре в 1,1; 1,1 и 1,3 раза, соответственно, а также превышение уровня ЛПОНП у беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC его уровня группы контроля во II триместре гестации в 1,04; 1,3 и 1,4 раза и в 1,2; 1,3 и 1,5 раза в III триместре гестации, соответственно), с одновременным снижением уровня липопротеидов высокой плотности (снижение уровня ЛПВП у беременных IIA, IIB и IIC подгрупп в сравнении с группой контроля в 1,12; 1,01 и 1,3 раза во II триместре гестации и в 1,2; 1,3 и 1,5 раза в III триместре), а также увеличением уровня индекса атерогенности (превышение уровня индекса атерогенности у беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC в 1,3; 1,2

и 1,9 раза во II триместре гестации и в 1,1; 1,4 и 1,9 раза в III триместре для беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп).

5.3. Функция эндотелия сосудов

В последнее десятилетие в научной литературе большое внимание уделяется роли эндотелия сосудов, а точнее его дисфункции в развитии многих патологических процессов [256; 277]. В первую очередь это относится к кардиологии. По данным ряда авторов, дисфункция эндотелия сосудов играет важную роль в развитии гестационных осложнений [257–260; 265–271; 275].

Причины развития эндотелиальной дисфункции различны, а иногда и противоречивы. Однако, на наш взгляд, одной из ведущих причин развития ЭД является дислипидемия, которая сопровождает целый ряд состояний и заболеваний. В настоящее время имеются неопровержимые данные о развитии дислипидемии при патологии ЩЖ, как с гипофункцией, так и с гиперфункцией [247–250; 261; 262]. Однако, нам не удалось найти в литературе сведения о функции эндотелия при эутиреоидной дисфункции ЩЖ, вызванной ЙД, при том, что частота гестационных и перинатальных осложнений при ЙД достаточно велика [201–208]. Учитывая данные о том, что сердечно-сосудистая система, кроме тиреоидной, относится к первичным «мишеням» при йодном дефиците [191; 192], было решено изучить функциональную активность эндотелия сосудов у беременных с ЙД.

Изучению функции эндотелия посвящено много работ. Зачастую это дорогостоящие и сложные методики. Для изучения функции эндотелия нами был использован один из самых простых, но в то же время, что немаловажно, информативный, недорогостоящий и доступный для каждого родовспомогательного учреждения метод – оценка эндотелийзависимой вазодилатации в пробе реактивной гиперемии [347; 348; 353].

5.3.1. Динамика эндотелиальной функции сосудов у беременных с нормальным уровнем йодного потребления

По результатам изучения эндотелийзависимой вазодилатации в пробе РГ у беременных с адекватным йодным обеспечением (группа контроля) в I триместре гестации у 59 ($98,4 \pm 1,6$ %) женщин была выявлена нормальная реакция сосудистой стенки, проявляющаяся вазодилатацией (Таблица 5.6), что свидетельствует об отсутствии нарушений функции эндотелия сосудов.

Таблица 5.6 – Показатели функции эндотелия у беременных с нормальным йодным обеспечением в динамике гестационного процесса

Показатель	Триместр		
	I, n = 59	II, n = 59	III, n = 59
ВД (n / P $\pm$ m, %)	59 $98,40 \pm 1,60$	57 $96,6 \pm 2,40$	57 $96,60 \pm 2,40$
ВК (n / P $\pm$ m, %)	0 0,00	0 0,00	1 $1,70 \pm 1,70$
Нет реакции (n / P $\pm$ m, %)	0 0,00	2 $3,40 \pm 2,40$	1 $1,70 \pm 1,70$
И ВД, % (M $\pm$ m)	$25,80 \pm 0,57$	$25,60 \pm 0,60^{**}$	$28,10 \pm 0,70$
ДВД, сек. (M $\pm$ m)	$136,80 \pm 1,47^*$	$149,80 \pm 2,40^{**}$	$156,80 \pm 2,70$
И ВК, % (M $\pm$ m)	–	–	21,9
Д ВК, сек. (M $\pm$ m)	–	–	126,00
Примечания. 1. * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) с II и III триместром. 2. ** – различия статистически значимы ($p < 0,05$) с III триместром.			

Во II триместре гестации вазодилатация выявлялась у 57 ($96,6 \pm 2,4$ %) беременных и к окончанию гестационного процесса у 57 ($96,6 \pm 2,4$ %) беременных. Статистических различий частоты регистрации вазодилатации между триместрами не установлено, $p > 0,05$. И только у 2 ($3,4 \pm 2,4$ %) беременных данной группы и во II, и в III триместре гестации была выявлена эндотелиальная дисфункция сосудов.

Во II триместре дисфункция эндотелия проявилась отсутствием реакции сосудистой стенки в пробе РГ у 2 ($3,4 \pm 2,4$ %) беременных, а в III – у 1 ($1,7 \pm 1,7$ %) беременной отсутствием реакции сосудистой стенки и у 1 ($1,7 \pm 1,7$ %) беременной – вазоконстрикцией.

Следует также остановиться на интенсивности сосудистой реакции и длительности восстановления диаметра сосуда после вазодилатации и вазоконстрикции.

С увеличением срока гестации выросла как интенсивность вазодилатации (ИВД), так и длительность вазодилатации (ДВД) у беременных группы контроля. Так, в I триместре гестации ИВД составила $25,84 \pm 0,57$ %, а ее длительность – $136,8 \pm 1,47$ сек. Ко II триместру отмечено незначимое ($p > 0,05$) снижение ИВД, составившее $25,6 \pm 0,6$ % и увеличение ($p < 0,05$) ДВД до $149,8 \pm 2,4$ сек.

К III триместру гестации ИВД и ДВД статистически значимо ($p < 0,05$) увеличились в сравнении со II триместром гестации и составили – $28,1 \pm 0,7$ % и $156,8 \pm 2,7$ сек., соответственно. ИВК и ДВК у беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения в III триместре гестации составили 21,9 % и 126,0 сек.

Таким образом, нами установлено, что у беременных с адекватным уровнем йодного обеспечения (группа контроля) на протяжении всего гестационного периода сохраняется нормальная функция эндотелия сосудов, которая подтверждена наличием вазодилатации в пробе РГ в I триместре гестации у 59 ($98,4 \pm 1,6$ %) беременных, во II и III триместрах у 57 ($96,6 \pm 2,4$ %) и 57 ($96,6 \pm 2,4$ %) беременных, соответственно.

Выявленное отсутствие сосудистой реакции в пробе РГ во II триместре гестации у 2 ($3,4 \pm 2,4$ %) беременных и отсутствие реакции сосудистой стенки у 1 ($1,7 \pm 1,7$ %) и вазоконстрикция у 1 ($1,7 \pm 1,7$ %) в III триместре, были расценены, как эндотелиальная дисфункция сосудов. Степень компенсации ЭД у беременных данной группы не могла привести к существенным гестационным и перинатальным проблемам.

5.3.2. Особенности функции эндотелия сосудов у беременных с дефицитом йодного потребления в I триместре гестации

В I триместре гестации, как видно из представленных в Таблице 5.7 данных, эндотелийзависимая вазодилатация в пробе РГ у беременных с ЙД регистрировалась реже ($p < 0,05$) в сравнении с беременными группы контроля.

Таблица 5.7 – Показатели функции эндотелия у беременных с йодным дефицитом в первом триместре гестации

Показатель	Группы беременных			
	Группа А n = 154	Группа В n = 187	Группа С n = 65	Группа К n = 59
ВД (n / P $\pm$ m, %)	139 90,3 $\pm$ 2,4 ^К	164 87,7 $\pm$ 2,4 ^К	41 63,1 $\pm$ 6,0 ^К	59 98,4 $\pm$ 1,6
ВК (n / P $\pm$ m, %)	4 2,6 $\pm$ 1,3	6 3,2 $\pm$ 1,3	7 10,8 $\pm$ 3,8	0 0,0
Нет реакции (n / P $\pm$ m, %)	11 7,1 $\pm$ 2,1	17 9,1 $\pm$ 2,1	17 26,2 $\pm$ 5,5	0 0,0
ИВД, % (M $\pm$ m)	20,13 $\pm$ 0,40 ^К	19,54 $\pm$ 0,36 ^К	19,09 $\pm$ 0,49 ^К	25,84 $\pm$ 0,57
ИВК, % (M $\pm$ m)	10,50 $\pm$ 1,43	12,00 $\pm$ 1,13	13,90 $\pm$ 1,05	–
ДВД, сек. (M $\pm$ m)	128,54 $\pm$ 1,12 ^К	123,80 $\pm$ 1,07 ^К	118,59 $\pm$ 2,93 ^К	136,79 $\pm$ 1,47
ДВК, сек. (M $\pm$ m)	80,50 $\pm$ 2,90	86,70 $\pm$ 3,72	80,29 $\pm$ 2,44	–
Примечание – ^К – различия статистически значимы ($p < 0,05$) в сравнении с группой К.				

Так, ВД была отмечена у 139 (90,3 $\pm$ 2,4 %); 164 (87,7 $\pm$ 2,4 %) и 41 (63,1 $\pm$ 6,0 %) беременной в группах А, В и С, т.е. регистрировалась реже в сравнении с группой контроля в 1,09; 1,12 и 1,56 раза, соответственно. При этом ВК, как показатель нарушения функции эндотелия сосудов, встречалась у 4 (2,6 $\pm$ 1,3 %); 6 (3,2 $\pm$ 1,3 %) и 7 (10,8 $\pm$ 3,8 %) беременных в группах А, В и С и не встречалась в группе контроля.

Отсутствие реакции сосудистой стенки в пробе РГ мы также трактовали, как дисфункцию эндотелия сосудов. В группах А, В и С отсутствие реакции сосудистой

стенки в I триместре гестации зарегистрировано у 11 ($7,1 \pm 2,1 \%$); 17 ($9,1 \pm 2,1 \%$) и 17 ($26,2 \pm 5,5 \%$) беременных, соответственно, при том, что не встречалось у беременных с нормальным йодным обеспечением.

Кроме того, изучались ИВД, ДВД и ИВК и ДВК. ИВД составила $20,13 \pm 0,4\%$, $19,54 \pm 0,36 \%$ и $19,09 \pm 0,49 \%$ и была меньше в сравнении с группой контроля в 1,3; 1,3 и 1,4 раза, соответственно для групп А, В и С, $p < 0,05$.

ДВД при этом составила $128,54 \pm 1,12$; $123,8 \pm 1,07$ и $118,59 \pm 2,93$ сек., что было статистически ($p < 0,05$) меньше, чем в группе контроля, соответственно для групп А, В и С. В данном случае, различие с показателем группы контроля было меньшим во всех группах беременных с йодным дефицитом в 1,06; 1,11 и 1,15 раза.

ВК в I триместре гестации регистрировалась лишь у беременных с ЙД, а ИВК и ДВК составили: $10,50 \pm 1,43 \%$ и $80,50 \pm 2,90$ сек., $12,00 \pm 1,13 \%$ и $86,70 \pm 3,72$ сек. и $13,90 \pm 1,05 \%$ и $80,29 \pm 2,44$ сек. у беременных в группах А, В и С, соответственно.

Таким образом, уже в I триместре гестации нами была зарегистрирована эндотелиальная дисфункция у беременных с йодным дефицитом, встречавшаяся у 15 ($9,7 \pm 2,4 \%$) беременных группы А, у 23 ($12,3 \pm 2,4 \%$) беременных группы В и у 24 ($36,9 \pm 6,0 \%$) беременных группы С по регистрации ВК и отсутствию реакции сосуда в пробе РГ. Выявлено снижение ИВД в 1,3; 1,3 и 1,4 раза в группах А, В и С, что отражает снижение ЭЗВД сосудов в пробе РГ при надичии ЭД.

5.3.3. Особенности функции эндотелия сосудов у беременных группы сравнения во II и III триместрах гестации

Оценка особенностей функции сердечно-сосудистой системы, а именно, функции эндотелия сосудов, в динамике гестационного процесса, как одного из основных органов «мишеней» при ЙД у беременных, у которых проведение йодной дотации с I по II триместр гестации оказалось неэффективным, является важным для полного понимания патологических процессов происходящих в организме беременных при недостаточном поступлении йода в организм.

У всех беременных с исходным ЙД во II триместре гестации вазодилатация, как нормальная реакция сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии, отмечалась статистически значимо реже ($p < 0,05$) в сравнении с беременными с нормальным уровнем йодного потребления (III группа), регистрируясь у 35 ($83,3 \pm 5,8 \%$); 21 ($39,6 \pm 6,7 \%$) и 12 ($40,0 \pm 8,9 \%$) беременных, что в 1,2; 2,4 и 2,4 раза меньше в сравнении с III группой, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС (Таблица 5.8). Кроме частоты возникновения вазодилатации в пробе РГ во II триместре гестации, имелось отличие длительности и интенсивности самой дилатации сосуда у беременных с исходным ЙД и беременными III группы.

Интенсивность вазодилатации у беременных с исходным ЙД была статистически меньшей ($p < 0,05$) на 28,1 %; 24,6 % и 28,5 % в сравнении с показателями беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения, составив $18,4 \pm 0,7$; $19,3 \pm 0,8$ и $18,3 \pm 0,7 \%$, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Длительность вазодилатации у беременных с исходным ЙД в подгруппах ПА, ПВ и ПС также статистически значимо ($p < 0,05$) отличалась от показателя группы контроля и составила $126,0 \pm 1,9$; $121,2 \pm 2,8$ и $119,1 \pm 5,3$ сек., что было на 15,9; 19,1 и 20,5 % меньше, чем в III группе, соответственно.

Нарушение функции эндотелия сосудов у беременных с исходным ЙД во II триместре гестации регистрировалось выявлением вазоконстрикции и отсутствием реакции сосудистой стенки в пробе РГ.

Во II триместре гестации вазоконстрикция была отмечена у 6 ($14,3 \pm 5,4 \%$); 17 ($32,1 \pm 6,4 \%$) и 9 ($30,0 \pm 8,4 \%$) беременных, с продолжающейся с I триместра гестации йодной дотацией, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. В III группе беременных во II триместре гестации вазоконстрикция в пробе РГ не регистрировалась, а отсутствие реакции сосудистой стенки в пробе РГ было зарегистрировано у 2 ($3,4 \pm 2,4 \%$) беременных.

Таблица 5.8 – Показатели функции эндотелия у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп в динамике гестации

Триместр	Группа	ВД		Интенсивность ВД, % М ± м	Длительность ВД, сек. М ± м	ВК		Интенсивность ВК, % М ± м	Длительность ВК, сек. М ± м	Отсутствие реакции	
		абс.	Р ± м, %			абс.	Р ± м, %			абс.	Р ± м, %
II	ПА n = 42	35	83,3 ± 5,8*	**18,4 ± 0,7*	126,0 ± 1,9*	6	14,3 ± 5,4	**14,6 ± 1,4	85,7 ± 3,0	1	2,4 ± 2,4
	ПВ n = 53	21	**39,6 ± 6,7*	**19,3 ± 0,8*	121,2 ± 2,8*	17	32,1 ± 6,4**	18,6 ± 0,9	118,5 ± 2,9	15	28,3 ± 6,2*
	ПС n = 30	12	**40,0 ± 8,9*	18,3 ± 0,7*	**119,1 ± 5,3*	9	30,0 ± 8,4	21,4 ± 1,2	119,2 ± 2,0	9	30,0 ± 8,4*
	К n = 59	57	96,6 ± 2,4	**25,6 ± 0,6	**149,8 ± 2,3	0	0,0	—	—	2	3,4 ± 2,4
III	ПА n = 42	31	73,8 ± 6,8*	20,7 ± 0,7*	123,5 ± 2,1*	10	23,8 ± 6,6*	21,2 ± 1,3	94,3 ± 3,6*	1	2,4 ± 2,4
	ПВ n = 53	9	17,0 ± 5,2*	21,7 ± 0,8*	118,4 ± 4,2*	27	50,9 ± 6,9*	20,1 ± 0,7*	123,6 ± 2,8	17	32,1 ± 6,4*
	ПС n = 30	4	13,3 ± 6,2*	19,4 ± 1,7*	102,3 ± 5,1*	14	46,7 ± 9,1*	22,3 ± 0,8	111,6 ± 4,7*	12	40,0 ± 8,9*
	К n = 59	57	96,6 ± 2,4	28,1 ± 0,7	156,8 ± 2,7	1	1,7 ± 1,7	21,9	126,0	1	1,7 ± 1,7

Примечания.
1. * – статистически значимое различие (p < 0,05) с группой К.
2. ** – статистически значимое различие (p < 0,05) между триместрам.

В то же время, отсутствие реакции сосудистой стенки в пробе РГ, характеризовавшееся нами, как эндотелиальная дисфункция сосудов, было зарегистрировано у 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$), 15 ($28,3 \pm 6,2 \%$) и 9 ($30,0 \pm 8,4 \%$) беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС, соответственно. Для беременных ПВ и ПС подгрупп частота регистрации отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе РГ в сравнении с группой контроля была большей в 8,3 и 8,8 раза, соответственно и носила статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Интенсивность и длительность вазоконстрикции у беременных с исходным ЙД составили $14,6 \pm 1,4 \%$ и $85,7 \pm 3,0$ сек., $18,6 \pm 0,9 \%$ и $118,5 \pm 2,9$ сек. и $21,4 \pm 1,2 \%$ и $119,2 \pm 2,0$ сек., соответственно интенсивность и длительность вазоконстрикции в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

В целом, частота нарушений функции эндотелия сосудов (дисфункция) у беременных с исходным ЙД во II триместре гестации регистрировалась у 7 ($16,7 \pm 5,7 \%$), 32 ($60,4 \pm 6,7 \%$) и 18 ($60,0 \pm 8,9 \%$) беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС, что в 4,9; 17,8 и 17,6 раза чаще в сравнении с группой контроля, соответственно ($p < 0,05$).

К III триместру гестации частота вазодилатации в пробе РГ у беременных с исходным ЙД уменьшилась в сравнении со II триместром и встречалась реже ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля, составив 31 ($73,8 \pm 6,8 \%$), 9 ($17,0 \pm 5,2 \%$) и 4 ($13,3 \pm 6,2 \%$) случая, что было на 23,6; 82,4 и 86,2 % меньше группы контроля, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС ($p < 0,05$). Для подгрупп ПВ и ПС данное уменьшение в сравнении со II триместром имело статистически значимый уровень, $p < 0,05$.

Интенсивность вазодилатации, как количественный показатель функции эндотелия сосудов, в подгруппах беременных ПА, ПВ и ПС к III триместру гестации несколько увеличилась и составила $20,7 \pm 0,7$; $21,7 \pm 0,8$ и $19,4 \pm 1,7 \%$, что оказалось на 26,3; 22,8 и 31,0 % меньше в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. Увеличение интенсивности вазодилатации в сравнении со II триместром имело статистически значимый уровень для беременных ПА и ПВ подгрупп, $p < 0,05$.

Длительность вазодилатации к III триместру гестации у беременных с исходным ЙД также выросла, аналогично группе контроля и составила $123,5 \pm 2,1$; $118,4 \pm 4,2$ и $102,3 \pm 5,1$ сек., что на 21,2; 24,5 и 34,8 % меньше в сравнении с контролем, $p < 0,05$.

К III триместру гестации частота выявления ЭД сосудов по наличию вазоконстрикции и отсутствию реакции сосудистой стенки в пробе РГ у беременных с ЙД увеличилась в сравнении с группой контроля, составив 11 ($26,2 \pm 6,8$ %), 44 ($83,0 \pm 5,2$ %) и 26 ($86,7 \pm 6,2$ %) случаев, что было в 7,7; 24,4 и 25,5 раза больше, соответственно для беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС ($p < 0,05$). При этом, увеличение в подгруппах ПВ и ПС имело значимый характер, $p < 0,05$.

Следует напомнить, что к III триместру гестации в группе беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения было зарегистрировано отсутствие реакции сосудистой стенки и вазоконстрикция в пробе РГ, охарактеризованное нами как ЭД по 1 случаю. В III триместре гестации у беременных группы сравнения с исходным ЙД отмечено увеличение частоты регистрации вазоконстрикции в сравнении со II триместром до 10 ($23,8 \pm 6,6$ %), 27 ($50,9 \pm 6,9$ %) и 14 ($46,7 \pm 9,1$ %) случаев, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС, что было выше, чем в контроле в 14,0; 29,9 и 27,5 раза. Для подгруппы ПВ такое увеличение носило значимый характер ($p < 0,05$), а в сравнении с группой контроля различия были значимыми для всех подгрупп.

К окончанию процесса гестации не отмечено значимого изменения частоты отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии у беременных с исходным йодным дефицитом в сравнении со II триместром, которая была выявлена в 1 ($2,4 \pm 2,4$ %), 17 ($32,1 \pm 6,4$ %) и 12 ($40,0 \pm 8,9$ %) случаях, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС, $p > 0,05$. А различия частоты встречаемости данной реакции стенки сосуда у беременных группы сравнения с беременными группы контроля имелись для подгрупп ПВ и ПС, $p < 0,05$. Так частота регистрации отсутствия реакции стенки сосуда в пробе реактивной

гиперемии у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС была в 1,4; 18,9 и 23,5 раза выше в сравнении с беременными группы контроля ($p < 0,05$).

К III триместру гестации в сравнении со II триместром длительность ВК у беременных в подгруппах ПА и ПВ увеличилась, а в подгруппе ПС уменьшилась, однако это не носило значимый ($p > 0,05$) характер для всех подгрупп. Так, уровень длительности ВК составил $94,3 \pm 3,6$; $123,6 \pm 2,8$ и $111,6 \pm 4,7$ сек., что оказалось в 1,3; 1,02 и 1,12 раза меньше в сравнении с группой контроля для подгрупп ПА, ПВ и ПС. Различия с группой контроля в этом триместре для беременных ПА и ПС подгрупп носили значимый характер, $p < 0,05$. При этом интенсивность вазоконстрикции к III триместру гестации имела статистически значимый ($p < 0,05$) рост лишь у беременных ПА подгруппы и составила $21,2 \pm 1,3$ %, не имея значимой ($p > 0,05$) разницы с группой контроля. У беременных в подгруппах ПВ и ПС интенсивность ВК составила $20,1 \pm 0,7$ % и $22,3 \pm 0,8$ %, соответственно. Для беременных ПВ подгруппы различия с группой контроля носили статистически значимый характер, $p < 0,05$.

В результате проведенного исследования было установлено, что, несмотря на проведение с I триместра гестации йодной дотации и коррекции дисфункции ЩЖ во II триместре гестации, эндотелиальная дисфункция сосудов регистрировалась у 7 ($16,7 \pm 5,7$ %), 32 ($60,4 \pm 6,7$ %) и 18 ($60,0 \pm 8,9$ %) беременных, что в 4,9; 17,8 и 17,6 раза чаще в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), а к III триместру гестации частота выявления ЭД сосудов составила 11 ($26,2 \pm 6,8$ %), 44 ($83,0 \pm 5,2$ %) и 26 ($86,7 \pm 6,2$ %) случаев, что было в 7,7; 24,4 и 25,5 раза чаще в сравнении с группой контроля, соответственно для беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

5.4. Гормональная регуляция гестации

I триместр гестации является наиболее ответственным и критическим периодом, поскольку именно в это время осуществляется имплантация, плацентация, закладка и дифференцировка тканей и органов. В этот период плодное яйцо и эмбрион наиболее уязвимы и зависимы от обеспеченности многими

эссенциальными микронутриентами, к которым относится йод. Тем не менее, нами не найдено убедительных сведений в литературе о гормональной функции фетоплацентарного комплекса в I триместре гестации у женщин, проживающих в регионе природного легкого йодного дефицита, как на фоне проведения йодной профилактики, так и без нее. В связи с этим мы предприняли попытку установить особенности гормональной функции фетоплацентарного комплекса на протяжении гестационного процесса у беременных на фоне проведения индивидуальной йодной профилактики и у беременных с ЙД.

5.4.1. Динамика гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных с нормальным уровнем йодного потребления

Несмотря на то, что в литературе существуют данные о гормональной активности ФПК в динамике гестационного процесса, мы сочли целесообразным изучить эту функцию ФПК у беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита и получающих индивидуальную йодную профилактику препаратами калия йодида в дозе 200 мкг/сутки в прегравидарный период и 250 мкг/сутки с наступлением гестации. Полученные сведения позволят оценить эффективность проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий беременными с ЙД.

Анализируя гормональную функцию ФПК у беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения (Таблица 5.9) на фоне проводимой индивидуальной йодной профилактики с прегравидарного периода следует отметить, что уровни всех изучаемых нами гормонов имели отчетливую тенденцию к росту.

Уровень прогестерона повышался от I триместра гестации к III, статистически значимо ($p < 0,05$) отличаясь во всех триместрах друг от друга, и составил $135,00 \pm 1,58$; $456,00 \pm 2,99$ и $660,00 \pm 3,05$ нмоль/л, соответственно в I, II и III триместрах. При этом, его уровень во II триместре превысил уровень I триместра в 3,4 раза. Уровень Пг в III триместре гестации превысил его уровень во II и I триместрах в 1,5 и в 4,9 раза.

Аналогичную тенденцию имел и уровень плацентарного лактогена (ПЛ), как основной показатель функциональной активности формирующегося в I триместре гестации синцитиотрофобласта, а в дальнейшем, отражающего активность функции плаценты.

Таблица 5.9 – Уровень показателей гормонов ФПК в динамике гестации у беременных с нормальным йодным обеспечением ($M \pm m$, нмоль/л)

Показатель	Триместр		
	I, n = 59	II, n = 55	III, n = 58
Пг	$135,00 \pm 1,58^*$	$456,00 \pm 2,99^{**}$	$660,00 \pm 3,05$
ПЛ	$46,00 \pm 1,05^*$	$239,00 \pm 1,09^{**}$	$286,41 \pm 2,32$
Э ₃	$16,00 \pm 0,39^*$	$86,00 \pm 0,68^{**}$	$117,00 \pm 0,30$
Кр	$349,00 \pm 2,10^*$	$631,00 \pm 4,35^{**}$	$728,00 \pm 1,06$

Примечания.

1. * – различия в сравнении со II и III триместром статистически значимы ($p < 0,05$).
2. ** – различия в сравнении с III триместром статистически значимы ($p < 0,05$).

Так, уровни плацентарного лактогена составили $46,00 \pm 1,05$; $239,00 \pm 1,09$ и $286,41 \pm 2,32$ нмоль/л, соответственно в I, II и III триместрах. Следовательно, к III триместру гестации уровень ПЛ превысил его уровень в I триместре в 6,2 раза. Во всех случаях разница уровня ПЛ статистически значима, как между I и II триместром, так и между I и III и II и III триместрами ($p < 0,05$).

При изучении уровня эстриола, как одного из основных показателей функции плаценты в I триместре гестации, а в дальнейшем – показателя состояния плода, установлено, что его уровень также прогрессивно увеличивался в течение гестации с $16,00 \pm 3,90$ нмоль/л в I триместре, до $86,00 \pm 0,68$ нмоль/л во II и до $117,00 \pm 0,30$ нмоль/л в III триместре гестации, что соответствует его увеличению ко II триместру в 5,4 раза и к III – в 7,3 раза в сравнении с I триместром гестации. Разница показателей между триместрами так же носила статистически значимый характер ($p < 0,05$).

В динамике гестации у беременных с нормальным йодным обеспечением продукция кортизола (Кр), являющегося важнейшим регулятором практически всех физиологических и биохимических процессов, как в организме матери, так и плода, прогрессивно росла от I триместра к III, составив $349,00 \pm 2,10$; $631,00 \pm 4,35$ и $728,00 \pm 1,06$ нмоль/л, соответственно в I, II и III триместрах. При этом, уровень Кр в III триместре гестации превысил его исходный показатель в 2,1 раза ($p < 0,05$). Различия уровня Кр между I и II триместром, I и III, II и III триместрами статистически значимы, $p < 0,05$.

Таким образом, установлено увеличение функциональной активности фетоплацентарного комплекса у беременных группы контроля, имеющих нормальный уровень йодного обеспечения на протяжении всего гестационного периода. Увеличение функциональной активности фетоплацентарного комплекса проявлялось прогрессивным увеличением уровня основных его гормонов от I триместра гестации к III: уровня Пг в 4,9 раза, уровня ПЛ в 6,2 раза, уровня Э₃ в 7,3 раза и уровня Кр в 2,1 раза. Полученные в ходе проведенного исследования сведения отражают физиологические изменения функциональной активности ФПК в динамике гестации, что не противоречит имеющимся сведениям литературы.

Полученные данные отражают динамику активности ФПК у беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита и получающих адекватную индивидуальную йодную профилактику начиная с прегравидарного периода, и продолжающуюся в процессе гестации.

Полученные в ходе проведенного исследования данные могут быть использованы для сравнения в качестве примера нормального содержания гормонов фетоплацентарного комплекса у беременных в регионе природного йодного дефицита с нормальным уровнем потребления йода (на фоне проводимой адекватной йодной профилактики в прегравидарном периоде и во время гестации).

5.4.2. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с исходным йодным дефицитом в I триместре гестации

Проведено изучение исходного уровня основных гормонов ФПК (прогестерона, плацентарного лактогена, эстриола и кортизола) в сыворотке крови у беременных в сроке гестации 11–12 недель (Рисунок 5.2).

Как видно из представленного Рисунка 5.2 уровень всех изучаемых гормонов в I триместре гестации у беременных с ЙД (группы А, В и С) статистически значимо ($p < 0,05$) отличался от такового у беременных с нормальным йодным обеспечением (группа контроля).

Прогестерон – один из гормонов, продуцирующийся не только яичниками, но и плацентой. Уровень прогестерона может отражать особенности компенсаторно-приспособительных реакций организма женщины в прегравидарный и гравидарный периоды.

Уровень Пг в группах А, В и С был статистически значимо меньше ($p < 0,05$), в сравнении с группой контроля, составив $117,99 \pm 0,65$; $118,66 \pm 0,62$ и $116,04 \pm 1,01$ нмоль/л, соответственно. Таким образом, уровень Пг у беременных с ЙД был меньше его уровня у беременных с нормальным йодным обеспечением на 12,6; 12,1 и 14,0 %, соответственно для групп А, В и С.

Одну из ключевых позиций в гормональной регуляции беременности занимает плацентарный лактоген, являясь гормоном плацентарного происхождения, синтезирующийся синцитиотрофобластом с ранних сроков гестации. ПЛ обладает лактотропной, соматотропной и лютеотропной активностью, влияя на все виды обмена веществ, как матери, так и плода, способствуя адаптационным механизмам в процессе гестации. Рост активности ПЛ обусловлен его способностью активировать синтез ДНК и усиливать пролиферацию клеток у плода. Продукция этого гормона повышается с увеличением срока беременности. При изучении уровня ПЛ у обследованных беременных отмечено, что в группах беременных с ЙД он имел статистически значимо ($p < 0,05$) меньшие величины в сравнении с группой контроля.

Так, его уровень составил $30,49 \pm 0,39$; $30,6 \pm 0,54$ и $28,89 \pm 1,0$ нмоль/л, соответственно в группах А, В и С, что на 33,7; 33,5 и 37,2 % меньше, чем в группе контроля.

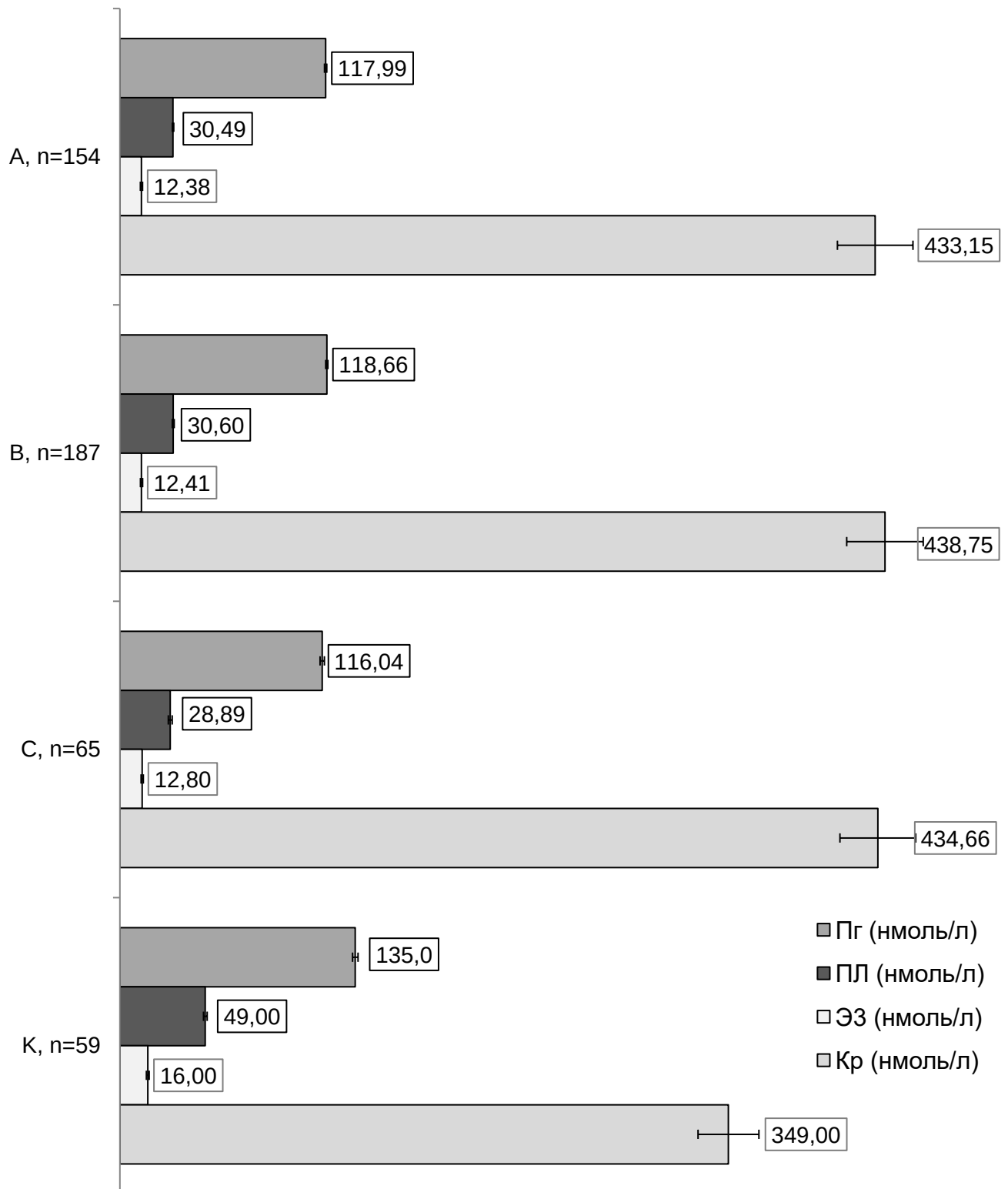


Рисунок 5.2 – Показатели гормонов ФПК у обследованных беременных в первом триместре гестации (нмоль/л)

Не менее важным для определения функции ФПК является оценка уровня эстрогенов, среди которых эстриол (E_3) – наиболее значимый. В I триместре гестации E_3 , образуясь преимущественно в плаценте, непосредственно характеризует ее функциональное состояние. При изучении исходного уровня E_3 у беременных с ЙД установлено, что он имел статистически значимо ($p < 0,05$) меньший уровень в сравнении с его уровнем у беременных с нормальным йодным обеспечением, составив $12,38 \pm 0,15$; $12,41 \pm 0,19$ и $1278 \pm 0,32$ нмоль/л в группах А, В и С, соответственно, что на 22,6; 22,4 и 20,1 % меньше, чем в группе контроля.

Кортизол – основной представитель группы глюкокортикостероидов, который прямо или опосредованно регулирует практически все физиологические и биохимические процессы. В своей группе он самый активный представитель. Синтезируется Кр в корковой зоне надпочечников, однако во время гестации он является гормоном ФПК, так как его образование происходит с участием плаценты, печени и надпочечников плода. В плаценте Кр синтезируется из холестерина. Любое отклонение от нормального уровня Кр в организме беременной негативно отражается на течении процесса гестации и состоянии плода.

При изучении исходного уровня Кр у беременных с ЙД установлен его статистически значимо ($p < 0,05$) больший уровень в сравнении с таковым у беременных с нормальным уровнем потребления йода. Так, уровень Кр в крови беременных групп А, В и С составил $433,16 \pm 1,83$; $438,75 \pm 1,66$ и $434,66 \pm 2,7$ нмоль/л, соответственно, что на 24,1; 25,7 и 24,5 % выше, чем в группе контроля.

Учитывая значительные индивидуальные колебания уровней гормонов фетоплацентарного комплекса, полученные данные свидетельствуют о снижении функциональной активности желтого тела и формирующейся плаценты в I триместре гестации (снижение уровня Пг, ПЛ и E_3 , при одновременном повышении уровня Кр), обусловленные наличием ЙД у беременных в группах А, В и С.

Подводя итог настоящему разделу, можно констатировать, что в исследовании выявлены нарушения гуморального гомеостаза в I триместре гестации, обусловленные наличием йодного дефицита у беременных в группах А, В и С (дислипидемия, ЭД и нарушение функционирования ФПК). Учитывая данное обстоятельство, а также основную причину установленных нарушений – йодный дефицит, решено начать индивидуальную йодную профилактику (калия йодид 250 мкг/сутки) для беременных групп А, В и С. Беременные группы контроля получали индивидуальную йодную профилактику йодидом калия в дозе 200 мкг/сутки на прегравидарном этапе и 250 мкг/сутки с наступлением беременности.

5.4.3. Динамика функциональной активности фетоплацентарного комплекса у беременных группы сравнения в процессе гестации

Для получения сведений о состоянии ФПК у беременных, у которых проводимая йодная профилактика с I по II триместр гестации оказалась неэффективной (подгруппы беременных ПА, ПВ и ПС), проведена оценка функции ФПК в сроки 28–30 и 35–36 недель гестации, так как это важные строки в плане достоверности диагностики и возможности проведения коррекции выявленных нарушений.

Для комплексной оценки компенсаторно-приспособительных реакций ФПК нами были изучены уровни его специфических гормонов в динамике гестации – прогестерон, плацентарный лактоген, эстриол и кортизол. Оценка уровня данных гормонов характеризует функциональное состояние не только плаценты, но и внутриутробного плода (Таблица 5.10).

В процессе исследования было установлено, что в 28–30 недель гестации уровень Пг в подгруппах беременных с исходным (в I триместре гестации) ЙД был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой контроля на 19,4; 21,9 и 22,3 %, составив $367,6 \pm 1,9$; $356,1 \pm 2,6$ и $354,4 \pm 3,7$ нмоль/л соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Для всех представленных подгрупп данные различия носили статистический характер, $p < 0,05$. Несмотря на статистически значимый ($p < 0,05$) рост, в период от 28–30 недель к 35–36 неделям гестации, во всех подгруппах уровень Пг в 35–36 недель гестации остается ниже группы контроля на 6,9; 10,4 и 5,6 %, составив $614,6 \pm 3,1$; $591,5 \pm 3,0$ и $622,8 \pm 2,7$ нмоль/л, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС и различия с группой контроля носят статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Низкий уровень прогестерона в указанные сроки, вероятнее всего, может быть обусловлен снижением его продукции и имеющейся внутриутробной гипоксией плода.

Таблица 5.10 – Показатели функции ФПК у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп в динамике гестации ($M \pm m$, нмоль/л)

Группа	Триместр	ПЛ	Пг	Э ₃	Кр
ПА n = 42	II	**227,90 $\pm$ 5,60	**367,60 $\pm$ 1,90*	**118,00 $\pm$ 1,30*	773,20 $\pm$ 14,40*
	III	260,30 $\pm$ 5,20*	614,60 $\pm$ 3,10*	73,90 $\pm$ 2,20*	715,40 $\pm$ 26,20
ПВ n = 53	II	**250,20 $\pm$ 3,13*	**356,10 $\pm$ 2,60*	97,00 $\pm$ 2,18*	**370,80 $\pm$ 32,05*
	III	218,40 $\pm$ 8,60*	591,50 $\pm$ 3,00*	99,90 $\pm$ 2,45*	692,20 $\pm$ 22,38
ПС n = 30	II	256,40 $\pm$ 3,40*	**354,40 $\pm$ 3,70*	**108,00 $\pm$ 2,80*	823,50 $\pm$ 19,40*
	III	268,80 $\pm$ 10,90	622,80 $\pm$ 2,70*	90,70 $\pm$ 3,70*	805,70 $\pm$ 31,00*
К, n = 55	II	**239,00 $\pm$ 1,09	**456,00 $\pm$ 2,99	**86,00 $\pm$ 0,68	**631,00 $\pm$ 4,35
К, n = 58	III	286,41 $\pm$ 2,32	660,00 $\pm$ 3,05	117,00 $\pm$ 0,30	728,00 $\pm$ 1,06

Примечания.

1. * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой К.
2. ** – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между триместрами.

В первом случае это связано со снижением активности самой плаценты, а во втором – с активным использованием Пг для выработки стероидов плодом [356; 357]. В обоих случаях это свидетельствует в пользу наличия плацентарной

дисфункции. С другой стороны, низкий уровень Пг в сыворотке крови беременных может приводить к повышению сократительной активности миометрия, вызывая симптомы угрозы прерывания беременности, сопровождаясь нарушением маточно-плацентарного кровообращения, что в совокупности может приводить к задержке развития плода.

При анализе уровня ПЛ в 28–30 недель гестации, как основного гормона, отражающего функциональную активность плаценты было установлено, что его уровень у беременных ПА подгруппы, не имея значимого отличия от группы контроля ($p > 0,05$), был ниже на 4,6 % и составил $227,90 \pm 5,60$ нмоль/л.

У беременных ПВ и ПС подгрупп в этом сроке гестации уровень ПЛ превышал его уровень в группе контроля на 4,7 и 7,3 %, составив $250,20 \pm 3,13$ и $256,40 \pm 3,40$ нмоль/л, соответственно, $p < 0,05$. Отклонения уровня ПЛ, как в большую, так и в меньшую сторону от нормы, могут свидетельствовать в пользу имеющихся нарушений функции плаценты [358]. Таким образом, полученные в процессе исследования данные свидетельствуют о наличии нарушений функции фетоплацентарного комплекса во II триместре гестации у беременных ПВ и ПС подгрупп.

К III триместру гестации уровень ПЛ изменился в сравнении со II триместром у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп. Для беременных ПА и ПВ подгрупп эта динамика носила статистически значимый характер, $p < 0,05$. У беременных ПА подгруппы отмечено увеличение ($p < 0,05$) уровня ПЛ на 14,2 %, в подгруппе ПВ – снижение ($p < 0,05$) на 12,7 %. А в подгруппе ПС также зарегистрировано уменьшение уровня ПЛ на 4,8 %, которое не имело статистического значения, $p > 0,05$. Уровни ПЛ в III триместре гестации у беременных с исходным ЙД составили $260,30 \pm 5,20$; $218,40 \pm 8,60$ и $268,80 \pm 10,90$ нмоль/л, соответственно в ПА, ПВ и ПС подгруппах. В то же время, несмотря на существующие в III триместре гестации различия уровня ПЛ между подгруппами беременных с исходным ЙД и группой контроля, эти различия носили статистический характер ($p < 0,05$) лишь для беременных в подгруппах ПА и ПВ.

При этом, уровень ПЛ у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС был меньше его уровня у беременных группы контроля на 9,1; 23,7 и 6,1 %, соответственно.

Анализ уровня Э_3 , который вырабатывается плацентой и характеризует, в основном, функциональное состояние внутриутробного плода и частично плаценты показал, что у беременных с исходным ЙД в подгруппах ПА и ПС в отличие от беременных группы контроля в сроки от 28–30 недель до 35–36 недель гестации его уровень статистически значимо ($p < 0,05$) снижается, а у беременных в подгруппе ПВ отмечено незначительное ($p > 0,05$) его повышение. В то же время уровень Э_3 у беременных группы сравнения (подгруппы ПА, ПВ и ПС), как во II триместре гестации, так и в III триместре имел статистически значимую разницу с группой контроля, $p < 0,05$. Так, в 28–30 недель гестации уровень Э_3 в подгруппах ПА, ПВ и ПС, составил $118,00 \pm 1,30$; $97,00 \pm 2,18$ и $108,00 \pm 2,80$ нмоль/л, что было соответственно на 37,2; 12,8 и 25,6 % больше в сравнении с группой контроля.

К 35–36 неделе гестации отмечено снижение ($p < 0,05$) уровня Э_3 в подгруппах беременных ПА и ПС и повышение ($p > 0,05$) его уровня в подгруппе ПВ в сравнении со II триместром, его уровень составил $73,90 \pm 2,20$; $99,90 \pm 2,45$ и $90,70 \pm 3,70$ нмоль/л, соответственно. В целом, уровень Э_3 в 35–36 недель гестации у беременных ПА, ПВ и ПС был меньше в сравнении с группой контроля на 36,8; 14,6 и 22,5 %, соответственно, $p < 0,05$.

Не менее важным при изучении функции ФПК является показатель уровня стресс-ассоциированного гормона кортизола. Так, на фоне проводимой йодной дотации у беременных ПА и ПС подгрупп уровень Кр снижался, а у беременных в подгруппе ПВ отмечено его повышение к окончанию гестации в отличие от беременных группы контроля. При этом, в 28–30 недель гестации уровень Кр в подгруппах ПА и ПС был выше его уровня у беременных в группе контроля на 22,5 и 30,5 %, а в подгруппе ПВ меньше на 41,2 %, составив $773,20 \pm 14,40$; $823,50 \pm 19,40$ и $370,80 \pm 32,50$ нмоль/л для подгрупп ПА, ПС и ПС, соответственно, $p < 0,05$. К III триместру гестации уровень Кр статистически значимо ($p < 0,05$) изменился в сторону повышения лишь в подгруппе ПВ. И в 35–36 недель гестации его уровень в подгруппах ПА и ПВ был на 1,7 и 4,9 % ниже ($p > 0,05$), а в подгруппе

ПС на 10,7 % выше ($p < 0,05$) уровня Кр у беременных группы контроля, составив $715,40 \pm 26,20$; $692,20 \pm 22,38$ и $805,70 \pm 31,0$ нмоль/л, соответственно. Такого рода колебания уровня Кр в подгруппах беременных с исходным ЙД в 28–30 и 35–36 недель гестации в сравнении с уровнем Кр в группе контроля может свидетельствовать о нарушении механизмов адаптации ФПК в указанные сроки гестации, что не противоречит данным литературы.

Исходя из полученных в ходе проведенного исследования данных следует отметить, что у беременных с исходным ЙД, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия во II триместре гестации, регистрируется нарушение функции ФПК. Показателем нарушения функции ФПК служит разнонаправленность изменений уровня основных его гормонов: более низкое на 19,4; 21,9 и 22,3 % содержание уровня Пг у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС; низкое на 4,6 % в подгруппе ПА и более высокое на 4,7 и 7,3 % в подгруппах ПВ и ПС содержанием ПЛ; более высокое на 37,2 и 22,5 % в подгруппах ПА и ПС и низкое на 12,8 % в подгруппе ПВ содержанием уровня Э₃; а также более высокое на 22,5 % и 30,5 % в подгруппах ПА и ПС и низкое на 41,2 % в подгруппе ПВ содержание уровня Кр в сравнении с аналогичными показателями группы контроля.

Нарушение функции ФПК сохранялось и в III триместре гестации и проявлялось разнонаправленностью отклонений основных его гормонов: более низкое на 6,9; 10,4 и 5,6 % содержание Пг, на 9,1; 23,7 и 6,1 % ПЛ; на 36,8; 14,6 и 22,5 % Э₃ у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС и более низкое (на 1,7 и 4,9 %) в подгруппах ПА и ПВ и более высокое (на 10,7 %) в у беременных в подгруппе ПС содержание Кр в сравнении с аналогичными показателями группы контроля.

Полученные в ходе исследования данные демонстрируют взаимосвязь йодного обеспечения с изменениями гуморального гомеостаза у беременных в процессе гестации. Так, недостаточное йодное обеспечение в первом триместре гестации приводит к гипотиреоидной дисфункции щитовидной железы, что в последствии сопровождается развитием нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса, развитием дислипидемии и эндотелиальной

дисфункции сосудов, развивающимися уже в первом триместре гестации и сохраняющимися на протяжении всего гестационного процесса.

ГЛАВА 6

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ II И III ТРИМЕСТРОВ ГЕСТАЦИИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ИСХОДНЫМ ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ И СОСТОЯНИЕ ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

6.1. Течение гестации, родов, послеродового периода и состояние новорожденных

Учитывая тот факт, что распределение беременных во II группу (сравнения) произошло лишь во II триместре гестации, анализ течения гестационного процесса проводился за период II и III триместра. В ходе данного анализа был выявлен ряд отличий (Таблица 6.1) в течение процесса гестации у беременных II группы (с исходным йодным дефицитом в подгруппах ПА, ПВ и ПС) в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления (группа контроля).

Наиболее частым осложнением гестации у всех беременных сравниваемых групп оказалась анемия, которая встречалась у 45,2; 54,7 и 56,7 % беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС, соответственно. При этом, статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой контроля отмечено у беременных ПВ и ПС подгрупп. Тем не менее, частота встречаемости анемии у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС превысила ее частоту в группе контроля в 1,3; 1,6 и 1,7 раза, соответственно.

Следующими по частоте осложнениями гестации оказались кольпит и ОРВИ, которые встречались соответственно у 26,2 и 26,2 %, 49,1 и 24,5 %, 33,3 и 30,0 % беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Несмотря на то, что их частота у беременных с исходным ЙД превышала аналогичный показатель в группе контроля, статистически значимая разница была отмечена лишь для ОРВИ в подгруппе ПС в сравнении с группой контроля, где превышение составило 2,2 раза ($p < 0,05$).

Таблица 6.1 – Особенности течения гестации у беременных в подгруппах
ПА, ПВ и ПС (n / P ± m, %)

Показатель	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
Анемия	19 45,2 ± 7,7	29 54,7 ± 6,8*	17 56,7 ± 9,0*	20 33,9 ± 6,2
Кольпит	11 26,2 ± 6,8	26 49,1 ± 6,9	10 33,3 ± 8,6	20 33,9 ± 6,2
ОРВИ	11 26,2 ± 6,8	13 24,5 ± 5,9	9 30,0 ± 8,4*	8 13,6 ± 4,5
Угроза прерывания	15 35,7 ± 7,4*	21 39,6 ± 6,7*	16 53,3 ± 9,1*	10 16,9 ± 4,9
Многоводие	12 28,6 ± 7,0*	12 22,6 ± 5,7*	8 26,7 ± 8,1*	6 10,2 ± 3,9
Пиелонефрит	7 16,7 ± 5,8*	11 20,8 ± 5,6*	6 20,0 ± 7,3*	3 5,1 ± 2,9
Бессимптомная бактериурия	7 16,7 ± 5,8*	10 18,9 ± 5,4*	5 16,7 ± 6,8*	2 3,4 ± 2,4
Преэклампсия	8 19,0 ± 6,1*	19 35,8 ± 6,6*	8 26,7 ± 8,1*	1 1,7 ± 1,7
Плацентарная недостаточность	7 16,7 ± 5,8*	9 17,0 ± 5,2*	5 16,7 ± 6,8*	3 5,1 ± 2,9
Задержка развития плода	5 11,9 ± 5,0*	9 17,0 ± 5,2*	7 23,3 ± 7,7*	1 1,7 ± 1,7
Примечание – * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) в сравнении с группой К.				

Было установлено, что угроза прерывания беременности у женщин с исходным ЙД отмечалась статистически значимо ($p < 0,05$) чаще в 2,1; 2,3 и 3,2 раза, чем у беременных группы контроля, составив 35,7; 39,6 и 53,3 % случаев в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Следует отметить, что у беременных с исходным ЙД достаточно часто встречалось многоводие, регистрируемое по данным ультразвукового исследования, что может свидетельствовать, как в пользу возможного наличия воспалительного процесса, так и являться проявлением дисфункции ЩЖ с развитием мукоидного отека тканей. Многоводие было зарегистрировано в 28,6; 22,6 и 26,7 % случаев в подгруппах ПА, ПВ и ПС, что в 2,8; 2,2 и 2,6 раза чаще, чем в группе контроля, $p < 0,05$.

В ходе исследования у беременных с исходным ЙД отмечена высокая частота встречаемости пиелонефрита и бессимптомной бактериурии, что может быть расценено, как снижение иммунорезистентности, вызванной нарушением функции ЩЖ. Данная патология у беременных с ЙД была диагностирована в 3,3 и 4,9 раза, 4,1 и 5,6 раза и 3,9 и 4,9 раза чаще ($p < 0,05$), чем у беременных группы контроля, составив соответственно 16,7 и 16,7 %, 20,8 и 18,9 %, 20,0 и 16,7 % случаев, пиелонефрита и бессимптомной бактериурии в подгруппах беременных ПА, ПВ и ПС.

Также зарегистрирована высокая частота преэклампсии у беременных с исходным ЙД, что имело статистически значимое отличие в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления (группа контроля), $p < 0,05$. Преэклампсия у беременных с исходным йодным дефицитом была выявлена в 19,0; 35,8 и 26,7 % случаях, что в 11,2; 21,1 и 15,7 раза чаще, чем в группе контроля, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС ($p < 0,05$).

Выявленные осложнения гестации у обследованных беременных не могли не отразиться на функционировании плацентарного комплекса и состоянии плода. Так, было зарегистрировано наличие плацентарной недостаточности с последующим развитием задержки роста плода у 16,7 и 11,9 %, 17,0 и 17,0 %, 16,7 и 23,3 % беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС, соответственно, что в 3,3 и 7,0 раза, 3,3 и 10,0 раза, 3,3 и 13,7 раза чаще ($p < 0,05$), в сравнении с показателями группы контроля.

Таким образом, проведенный анализ течения гестации позволил установить, что исходный (в I триместре) йодный дефицит является фактором развития высокой частоты гестационных осложнений.

В подавляющем большинстве случаев роды у женщин с исходным ЙД, как и в группе контроля, были своевременными (37–42 недели гестации), составив 85,7; 83,0 и 73,3 % случаев, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. И, несмотря на то, что их частота у женщин группы контроля превышала ее в подгруппах ПА, ПВ и ПС в 1,1; 1,1 и 1,3 раза, статистически значимая разница

отмечена только между подгруппами ПВ и ПС и группой контроля, $p < 0,05$ (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Сроки родоразрешения у женщин с исходным йодным дефицитом (n / P $\pm$ m, %)

Срок	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
< 37 недель	2 4,8 $\pm$ 3,3	3 5,7 $\pm$ 3,2	5 16,7 $\pm$ 6,8*	3 5,1 $\pm$ 2,9
37–42 недели	36 85,7 $\pm$ 5,4	44 83,0 $\pm$ 5,2*	22 73,3 $\pm$ 8,1*	55 93,2 $\pm$ 3,3
$\geq$ 42 недель	4 9,5 $\pm$ 4,5*	6 11,3 $\pm$ 4,4*	3 10,0 $\pm$ 5,5*	1 1,7 $\pm$ 1,7
Примечание – * – разница в сравнении с группой К статистически значима ($p < 0,05$).				

В то же время, частота преждевременных родов (до 37 недель гестации) в подгруппе ПС статистически значимо ($p < 0,05$) отличалась от группы контроля и была в 3,3 раза больше, составив 16,7%. Между подгруппой ПА и контрольной группой и подгруппой ПВ и контрольной, различия не имели статистически значимого уровня ($p > 0,05$) и частота преждевременных родов составила 4,8 и 5,7 % случаев в подгруппах ПА и ПВ.

Следует отметить высокую частоту запоздалых (позднее 42 недель гестации) родов у женщин с исходным ЙД в отличие от группы контроля. Частота запоздалых родов у женщин в подгруппах ПА, ПВ и ПС статистически значимо ($p < 0,05$) превышала их частоту в группе контроля в 5,6; 6,7 и 5,9 раза в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Анализ характера течения родов у женщин с исходным йодным дефицитом (Таблица 6.3) позволил установить, что частота нормальных, осложненных и патологических родов у этих женщин статистически значимо ($p < 0,05$) разнилась в сравнении с женщинами группы контроля, имевшими нормальный уровень йодного потребления на протяжении всего периода гестации.

Так, частота нормальных родов в подгруппах ПА, ПВ и ПС была меньшей в 1,8; 2,6 и 3,1 раза, составив 52,4; 35,8 и 30,0 % случаев.

Частота осложненных и патологических родов у рожениц группы сравнения была большей в 3,3; 4,1 и 4,6 раза и 18,2; 25,5 и 27,5 раза в сравнении с их частотой у рожениц группы контроля и составила 16,7; 20,8; 23,3 % и 31,0; 43,4 и 46,7 % случаев в подгруппах ПА, ПВ и ПС, что также имело статистически значимый уровень.

Таблица 6.3 – Характер течения родов у женщин с исходным йодным дефицитом (n / P ± m, %)

Характер течения родов	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
Нормальные	22 52,4 ± 7,7	19 35,8 ± 6,6	9 30,0 ± 8,4	55 93,2 ± 3,3*
Осложненные	7 16,7 ± 5,8	11 20,8 ± 5,6	7 23,3 ± 7,7	3 5,1 ± 2,9*
Патологические	13 31,0 ± 7,1	23 43,4 ± 6,8	14 46,7 ± 9,1	1 1,7 ± 1,7*
Примечание – * – разница с подгруппами ПА, ПВ и ПС статистически значима (p < 0,05).				

Следовало бы особо остановиться на осложнениях, возникающих в родах у рожениц с исходным ЙД (Таблица 6.4). Наиболее частыми осложнениями родов в представленных подгруппах (ПА, ПВ и ПС) были: слабость родовой деятельности и несвоевременное (преждевременное и раннее) излитие околоплодных вод. Несвоевременное излитие околоплодных вод у рожениц в подгруппах ПА, ПВ и ПС произошло соответственно в 16,7; 22,6 и 40,0 % случаев и не было отмечено у рожениц с нормальным уровнем йодного потребления.

Слабость родовой деятельности встречалась статистически значимо (p < 0,05) чаще у рожениц с исходным ЙД в сравнении с роженицами группы контроля. При этом ее частота у рожениц в подгруппах ПА, ПВ и ПС была в 8,4; 10,0 и 13,7 раза выше, чем в группе контроля, составив 28,6; 34,0 и 46,7 % случаев,

соответственно. В группе контроля слабость родовой деятельности была установлена лишь в 3,4 % случаев.

Таблица 6.4 – Частота и структура осложнений в родах у рожениц с исходным йодным дефицитом (n / P ± m, %)

Осложнения в родах	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
Слабость родовой деятельности, в т.ч.:	12 28,6 ± 7,0	18 34,0 ± 6,5	14 46,7 ± 9,1	2 3,4 ± 2,4*
– первичная	8 19,0 ± 6,1	11 20,8 ± 5,6	11 36,7 ± 8,8	2 3,4 ± 2,4*
–вторичная	4 9,5 ± 4,5	7 13,2 ± 4,7	3 10,0 ± 5,5	0 0,0
Несвоевременное излитие околоплодных вод	7 16,7 ± 5,8	12 22,6 ± 5,7	12 40,0 ± 8,9	0 0,0
Дистресс плода	5 11,9 ± 5,0	9 17,0 ± 5,2	5 16,7 ± 6,8	0 0,0
Травма родовых путей	4 9,5 ± 4,5	5 9,4 ± 4,0	4 13,3 ± 6,2	1 1,7 ± 1,7*
Нарушение процесса отделения и выделения последа	2 4,8 ± 3,3	2 3,8 ± 2,6	4 13,3 ± 6,2	0 0,0
Гипотоническое кровотечение	1 2,4 ± 2,4	2 3,8 ± 2,6	2 6,7 ± 4,6	0 0,0
Примечание – * – различия с подгруппами ПА, ПВ и ПС статистически значимы (p < 0,05).				

Во всех случаях в группе контроля это была первичная слабость родовой деятельности. В подгруппах ПА, ПВ и ПС первичная слабость родовой деятельности была установлена в 19,0; 20,8 и 36,7 % случаев, тем самым превышая ее уровень в группе контроля в 5,6; 6,1 и 10,8 раза, соответственно. Во всех случаях различия с группой контроля носили статистически значимый характер, p < 0,05.

Вторичная слабость родовой деятельности у рожениц с исходным йодным дефицитом в подгруппах ПА, ПВ и ПС была установлена в 9,5; 13,2 и 10,0 % случаев.

Кроме того, у рожениц с исходным ЙД достаточно часто – в 11,9; 17,0 и 16,7 % случаев встречалось такое грозное осложнение как дистресс плода, которое не регистрировалось у рожениц с нормальным уровнем йодного потребления.

Травма родовых путей у рожениц с исходным ЙД встречалась со статистически значимой разницей чаще ($p < 0,05$) и ее частота в подгруппах ПА, ПВ и ПС составила 9,5; 9,4 и 13,3 % случаев, что отличалось в 5,6; 5,5 и 7,8 раза от показателя в группе контроля.

В группе контроля не было отмечено гипотонических маточных кровотечений. Данное осложнение встречалось у родильниц с исходным ЙД в единичных случаях.

Установлено (Таблица 6.5), что продолжительность родов у рожениц группы сравнения была большей в сравнении с группой контроля на 16,0; 20,4 и 43,6 %, соответственно для подгрупп ПА, ПВ и ПС, $p < 0,05$. Так, средняя продолжительность родов составила $509,9 \pm 30,7$; $529,2 \pm 32,1$ и $631,5 \pm 37,8$ мин. в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Таблица 6.5 – Особенности течения родов у рожениц с исходным йодным дефицитом в подгруппах ПА, ПВ и ПС ($M \pm m$, min / max)

Показатель	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
Длительность родов (мин.)	$509,9 \pm 30,7$ 75,0 / 1055,0	$529,2 \pm 32,1^K$ 145,0 / 1030,0	$631,5 \pm 37,8^K$ 305,0 / 1005,0	$439,7 \pm 31,9$ 155,0 / 1363,0
Длительность безводного периода (мин.)	$349,0 \pm 29,1^K$ 30,0 / 910,0,0	$449,1 \pm 57,0^K$ 25,0 / 2145,0	$1008,6 \pm 133,2^K$ 30,0 / 2170,0	$151,8 \pm 18,6$ 10,0 / 840,0
Кровопотеря (мл)	$275,0 \pm 33,9^K$ 150,0 / 1200,0	$399,6 \pm 32,7^K$ 150,0 / 1100,0	$280,7 \pm 35,4^K$ 150,0 / 800,0	$165,2 \pm 8,6$ 100,0 / 500,0
Примечание – ^K – статистически значимое различие ($p < 0,05$) в сравнении с группой К.				

Учитывая высокую частоту несвоевременного излития околоплодных вод у рожениц с исходным ЙД, важно указать длительность безводного периода и отметить, что у данных рожениц он был статистически значимо ($p < 0,05$) дольше в

2,3; 3,0 и 6,6 раза в сравнении с группой контроля, составив $349,0 \pm 29,1$; $449,1 \pm 57,0$ и $1008,6 \pm 133,2$ мин. в подгруппах ПА, ПВ, ПС.

Частота встречаемости кесарева сечения, травм родовых путей и гипотонических кровотечений не могла не повлиять на объем кровопотери в родах, который у рожениц исходным йодным дефицитом статистически значимо ($p < 0,05$) превышал в 1,7; 2,4 и 1,7 раза объем кровопотери у рожениц группы контроля, составив $275,0 \pm 33,9$; $399,6 \pm 32,7$ и $280,7 \pm 35,4$ мл в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

И если объем минимальной кровопотери не имел значительной разницы у рожениц представленных подгрупп в сравнении с группой контроля, то объем максимальной кровопотери разнился и составил 1200,0; 1100,0; 800,0 и 500,0 мл в подгруппах ПА, ПВ, ПС и контроле.

Из представленного анализа видно, что в группе контроля кровопотеря не превышала максимально допустимый или физиологический уровень. В то время, как в подгруппах ПА, ПВ и ПС максимальный объем кровопотери превышал физиологический уровень и его объем в группе контроля, соответственно в 2,4; 2,2 и 1,6 раза,.

В Таблице 6.6 представлена частота и структура патологических родов у рожениц с исходным ЙД. Как уже отмечалось ранее, частота патологических родов, а, следовательно, сопровождающихся различными оперативными пособиями и операциями у рожениц с исходным йодным дефицитом (подгруппы ПА, ПВ и ПС) была статистически значимо ($p < 0,05$) выше в 18,2; 31,1 и 31,4 раза в сравнении с группой контроля и составила соответственно 31,0; 52,8 % и 53,3 % случаев.

В структуре патологических родов кесарево сечение занимало ведущее место и выполнялось в 23,8; 28,3 и 23,3 % случаев у рожениц в подгруппах ПА, ПВ и ПС, что было в 14,0; 16,7 и 13,7 раза статистически чаще ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля, соответственно. При этом, чаще производилось кесарево сечение по ургентным показаниям – в 21,4; 22,6 и 16,7 % случаев, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС, и не встречалось в группе контроля. Частота кесарева сечения, выполненного в плановом порядке, не имела статистически значимой ($p > 0,05$) разницы между группой сравнения и контрольной группой.

Таблица 6.6 – Частота и характер оперативных вмешательств в родах у рожениц с исходным йодным дефицитом в подгруппах ПА, ПВ и ПС (n / P ± m, %)

Характер оперативных вмешательств в родах	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
Кесарево сечение, в т.ч.:	10 23,8 ± 6,6*	15 28,3 ± 6,2*	7 23,3 ± 7,7*	1 1,7 ± 1,7
– плановое	1 2,4 ± 2,4	3 5,7 ± 3,2	2 6,7 ± 4,6	1 1,7 ± 1,7
– ургентное	9 21,4 ± 6,3	12 22,6 ± 5,7	5 16,7 ± 6,8	0 0,0
Вакуум экстракция	0 0,0	5 9,4 ± 4,0	1 3,3 ± 3,3	0 0,0
Акушерские щипцы	1 2,4 ± 2,4	4 7,5 ± 3,6	2 6,7 ± 4,6	0 0,0
Ревизия полости матки	2 4,8 ± 3,3	4 7,5 ± 3,6	6 20,0 ± 7,3	0 0,0
Итого	13 31,0 ± 7,1*	28 52,8 ± 6,9*	16 53,3 ± 9,1*	1 1,7 ± 1,7
Примечание – * – различия в сравнении с группой контроля статистически значимы (p < 0,05).				

Извлечение плода путем наложения вакуум экстрактора, акушерских щипцов, а также операция ревизия полости матки были произведены лишь у рожениц с исходным ЙД. Извлечение плода путем наложения вакуум экстрактора было применено в подгруппах ПВ и ПС в 9,4 % и 3,3 % случаев, соответственно.

Извлечение плода путем наложения акушерских щипцов, кроме группы контроля, применялось у рожениц в подгруппах ПА, ПВ и ПС соответственно в 2,4; 7,5 и 6,7 % случаев.

Среди патологических родов ревизия полости матки была проведена в подгруппах ПА, ПВ и ПС в 4,8; 7,5 и 20,0 % случаев.

Характер течения послеродового периода у родильниц с исходным йодным дефицитом представлен в Таблице 6.7.

Таблица 6.7 – Характер течения послеродового периода
у родильниц с исходным йодным дефицитом (n / P ± m, %)

Особенности	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
Нормальное течение	37 88,1 ± 5,0 ^К	40 75,5 ± 5,9 ^К	20 66,7 ± 8,6 ^К	57 96,6 ± 2,4
Осложненное в т.ч.:	5 11,9 ± 5,0 ^К	13 24,5 ± 5,9 ^К	10 33,3 ± 8,6 ^К	2 3,4 ± 2,4
– анемия	4 9,5 ± 4,5	11 20,8 ± 5,6 ^К	7 23,3 ± 7,7 ^К	2 3,4 ± 2,4
– гипотоническое кровотечение	1 2,4 ± 2,4	1 1,9 ± 1,9	1 3,3 ± 3,3	0 0,0
– эндометрит	0 0,0	1 1,9 ± 1,9	2 6,7 ± 4,6	0 0,0
Примечание – ^К – статистически значимое (p < 0,05) различие в сравнении с группой К.				

Установлено, что нормальное течение послеродового периода у родильниц с исходным ЙД (подгруппы ПА, ПВ и ПС) отмечалось статистически значимо (p < 0,05) реже, в сравнении с родильницами, имеющими нормальный уровень йодного обеспечения (группа контроля). Так, нормальное течение послеродового периода было отмечено у 88,1; 75,5 и 66,7 % родильниц в подгруппах ПА, ПВ и ПС, что в 1,1; 1,3 и 1,5 раза реже, чем в группе контроля. Следовательно, у родильниц с исходным ЙД статистически значимо (p < 0,05) чаще в 3,5; 7,2 и 9,8 раза, чем в группе контроля возникали осложнения в послеродовом периоде, составив в подгруппах ПА, ПВ и ПС 11,9; 24,5 и 33,3 % случаев.

Наиболее частыми осложнениями послеродового периода у обследованных родильниц были анемия, гипотоническое кровотечение и эндометрит. Анемия в послеродовом периоде встречалась в 2,8; 6,1 и 6,9 раза чаще у беременных с исходным йодным дефицитом, составив 9,5; 20,8 и 23,3 % случаев, соответственно у родильниц в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Для родильниц в подгруппах ПВ и ПС данное различие имело статистически значимый уровень, p < 0,05.

Гипотоническое кровотечение и эндометрит не встречались у родильниц группы контроля, а эндометрит и у родильниц в подгруппе ПА. Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде было зарегистрировано по одному

случаю в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Послеродовый эндометрит диагностирован у рожениц в подгруппах ПВ и ПС в единичных случаях.

Во всех случаях в результате родов у женщин с исходным йодным дефицитом родились живые дети – 42, 53 и 30 ребенка, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Мертворождений не было.

При анализе состояния новорожденных при их оценке по шкале Апгар был выявлен ряд существенных различий между подгруппами ПА, ПВ, ПС и группой контроля. На первой минуте после рождения оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей с исходным ЙД оказалась меньшей на 3,8; 10,1 и 8,9 % в сравнении с новорожденными от матерей группы контроля, составив $7,6 \pm 0,2$; $7,1 \pm 0,2$; $7,2 \pm 0,2$ и $7,9 \pm 0,1$ баллов, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС и группе контроля. Для подгрупп ПВ и ПС данное различие имело статистически значимый уровень, $p < 0,05$. Через пять минут после родов различия состояния новорожденных от матерей с исходным ЙД при оценке по шкале Апгар в сравнении с новорожденными группы контроля сохранились лишь в подгруппе ПВ ($p < 0,05$), что отражает удовлетворительные компенсаторно-приспособительные возможности у новорожденных в подгруппах ПА и ПС на фоне проводимой йодной дотации. При этом, оценка новорожденных по шкале Апгар составила $8,7 \pm 0,2$; $8,1 \pm 0,2$; $8,7 \pm 0,2$ и $8,8 \pm 0,1$ баллов в подгруппах ПА, ПВ, ПС и группе контроля.

При более глубоком сравнительном анализе оценки новорожденных по шкале Апгар зарегистрированы существенные различия ее минимальных значений между группой контроля и сравнения, что отражает особенности внутриутробного и интранатального состояния плода. Так установлено, что минимальная оценка новорожденных по шкале Апгар у рожениц группы сравнения была меньшей в сравнении с группой контроля и составила на первой минуте 3,0; 4,0; 5,0 и 6,0 баллов, на 5-й минуте – 5,0; 5,0; 6,0 и 7,0 баллов, соответственно в подгруппах ПА, ПВ, ПС и группе контроля. Эти данные свидетельствуют о наличии разницы в частоте и тяжести асфиксии между новорожденными ПА, ПВ и ПС подгрупп и группой контроля.

Без асфиксии в подгруппах ПА, ПВ и ПС родилось статистически ($p < 0,05$) значимо в 1,1; 1,3 и 1,3 раза меньше новорожденных в сравнении с группой контроля, что составило 88,1; 75,5; 73,3 и 98,3 % случаев, соответственно (Таблица 6.8).

В состоянии асфиксии родилось статистически больше ($p < 0,05$) новорожденных у женщин в подгруппах ПА, ПВ и ПС в сравнении с группой контроля в 7,0; 14,4 и 15,7 раза, составив 11,9; 24,5; 26,7 и 1,7 % случаев.

Таблица 6.8 – Частота и структура патологии новорожденных у матерей с исходным йодным дефицитом (n / P ± m, %)

Патология новорожденных	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
Без асфиксии	37 88,1 ± 5,0*	40 75,5 ± 5,9*	22 73,3 ± 8,1*	58 98,3 ± 1,7
Асфиксия, в т.ч.:	5 11,9 ± 5,0*	13 24,5 ± 5,9*	8 26,7 ± 8,1*	1 1,7 ± 1,7
– средняя	4 9,5 ± 4,5*	13 24,5 ± 5,9*	8 26,7 ± 8,1*	1 1,7 ± 1,7
– тяжелая	1 2,4 ± 2,4	0 0,0	0 0,0	0 0,0
Задержка развития плода	5 11,9 ± 5,0*	9 17,0 ± 5,2*	7 23,3 ± 7,7*	1 1,7 ± 1,7
Респираторный дистресс синдром	1 2,4 ± 2,4	2 3,8 ± 2,6	2 6,7 ± 4,6	
Морфофункциональная незрелость	4 9,5 ± 4,5	5 9,4 ± 4,0	5 16,7 ± 6,8*	2 3,4 ± 2,4
Родовая травма	1 2,4 ± 2,4	1 1,9 ± 1,9	1 3,3 ± 3,3	0 0,0
Примечание – * – разница в сравнении с группой контроля статистически значима ($p < 0,05$).				

Следует отметить, что в состоянии тяжелой асфиксии родился только один ребенок ПА подгруппы, в то время, как асфиксия средней степени тяжести регистрировалась во всех представленных группах, однако в статистически значимо ($p < 0,05$) большем количестве у новорожденных ПА, ПВ и ПС подгрупп в сравнении с группой контроля. Для подгруппы ПА это составило 9,5 % случаев, для

новорожденных в подгруппах IIВ, IIС и контрольной данный показатель составил 24,5; 26,7 и 1,7 % случаев, соответственно. При этом, частота рождения детей в состоянии асфиксии средней степени тяжести в подгруппах IIА, IIВ и IIС превышала аналогичный показатель в группе контроля соответственно в 5,6; 14,4 и 15,7 раза ($p < 0,05$).

Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, у новорожденных группы сравнения в единичных случаях были отмечены такие патологические состояния, как респираторный дистресс синдром и родовая травма. Данные состояния не отмечались у новорожденных группы контроля.

Такая патология, как задержка развития плода (ЗРП) и морфофункциональная незрелость, встречалась во всех представленных группах, включая группу контроля. ЗРП встречалась у 11,9; 17,0 и 23,3 % новорожденных в подгруппах IIА, IIВ и IIС и статистически значимо превышала показатель группы контроля в 7,0; 10,0 и 13,7 раза, соответственно ($p < 0,05$). Морфофункциональная незрелость была зарегистрирована у 9,5; 9,4 и 16,7 % новорожденных в подгруппах IIА, IIВ и IIС, что в сравнении с группой контроля было в 2,8; 2,8 и 4,9 раза чаще, соответственно. При этом, для IIС подгруппы данное различие носило статистически значимый характер, $p < 0,05$.

В ходе проведенного анализа значений массы и длины тела новорожденных были выявлены некоторые различия. Установлено, что масса новорожденных в подгруппе IIС составила $3104,3 \pm 91,4$ г и была статистически значимо меньше на 8,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. Для новорожденных IIА и IIВ подгрупп различия массы и длины тела в сравнении с группой контроля не носили значимый характер ($p > 0,05$) и составили $3441,4 \pm 76,6$ г и $53,1 \pm 0,5$ см, $3375,2 \pm 72,2$ г и $53,2 \pm 0,5$ см, соответственно. Для группы контроля данные показатели составили $3396,2 \pm 55,5$ г и $53,6 \pm 0,4$ см.

В то же время, анализ минимальных и максимальных значений этих показателей указывал на принципиальные различия, отражая особенности внутриутробного развития плода. Так, минимальные значения массы тела

новорожденных у матерей с исходным ЙД оказались в 1,2; 1,4 и 1,2 раза меньше, в сравнении с показателем новорожденных от матерей группы контроля, составив 2090,0; 1780,0; 2020,0 и 2470,0 г, соответственно в подгруппах ПА, ПВ, ПС и контрольной группе.

Зарегистрировано различие минимальных значений и длины тела новорожденных, которые составили 46,0; 40,0; 46,0 и 45,0 см в подгруппах ПА, ПВ, ПС и контрольной группе. Установленные минимальные значения массы и длины тела новорожденных матерей с исходным ЙД свидетельствуют о наличии внутриутробной задержки роста плода у этих беременных во время гестации, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия.

6.2. Морфологическая характеристика последов

Нами проведен анализ органомерических и гистологических характеристик последов родильниц с исходным ЙД. Однако для определения их особенностей, следует, прежде всего, остановиться на аналогичных характеристиках последов родильниц с адекватным йодным обеспечением (III группа), как в прегравидарном периоде, так и в период гестации.

6.2.1. Морфологическая характеристика последов родильниц с нормальным уровнем йодного потребления

У практически здоровых родильниц с нормальным йодным обеспечением (III группа (контроля)) в подавляющем большинстве – 55 ($93,2 \pm 3,3$ %) случаев – плаценты имели правильную дисковидную форму и лишь в 4 ($6,8 \pm 3,3$ %) случаях форма плаценты была неправильной (Таблица 6.9).

Добавочная доля плаценты выявлена у 1 ($1,7 \pm 1,7$ %) родильницы. Отхождение пуповины в 54 ($91,5 \pm 3,6$ %) случаях – центральное или парацентральное, а в 5 ($8,5 \pm 3,6$ %) случаях – краевое. Пуповина чаще (56 ($94,9 \pm 2,9$ %) случаев) имела умеренно выраженную извитость с наличием двух

артерий и одной вены. В 3 ($5,1 \pm 3,6 \%$) случаях была констатирована патологическая извитость сосудов пуповины.

Таблица 6.9 – Структурные особенности последов обследованных родильниц

Показатель	IIA, n = 42	IIВ, n = 53	IIС, n = 30	К, n = 59
Масса, г ($M \pm m$)	$553,9 \pm 13,6^*$	$603,5 \pm 7,6^*$	$581,3 \pm 6,9^*$	$486,2 \pm 5,3$
Толщина, мм ($M \pm m$)	$25,6 \pm 0,4^*$	$27,4 \pm 0,4^*$	$26,02 \pm 0,6^*$	$21,9 \pm 0,3$
Диаметр, см ($M \pm m$)	$20,5 \pm 0,3$	$22,2 \pm 0,2^*$	$22,9 \pm 0,3^*$	$19,8 \pm 0,2$
Плацентарно-плодовый индекс, ед. ($M \pm m$)	$0,16 \pm 0,005$	$0,18 \pm 0,005^*$	$0,19 \pm 0,01^*$	$0,14 \pm 0,002$
Добавочная долька (n / P $\pm m$, %)	1 $2,4 \pm 2,4$	2 $3,8 \pm 2,6$	1 $3,3 \pm 3,3$	1 $1,7 \pm 1,7$
Аномалия формы (n / P $\pm m$, %)	12 $28,6 \pm 7,0^*$	18 $34,0 \pm 6,5^*$	11 $36,7 \pm 8,8^*$	4 $6,8 \pm 3,3$
Аномалия прикрепления пуповины (n / P $\pm m$, %)	12 $28,6 \pm 7,0^*$	16 $30,2 \pm 6,3^*$	12 $40,0 \pm 8,9^*$	5 $8,5 \pm 3,6$
Патология пуповины в т.ч. (n / P $\pm m$, %):	12 $28,6 \pm 7,0^*$	23 $43,4 \pm 6,8^*$	13 $43,3 \pm 9,0^*$	3 $5,1 \pm 2,9$
– единичная артерия	1 $2,4 \pm 2,4$	0 0,0	2 $6,7 \pm 4,6$	0 0,0
– истинный узел	0 0,0	1 $1,9 \pm 1,9$	0 0,0	0 0,0
– ложный узел	1 $2,4 \pm 2,4$	2 $3,8 \pm 2,6$	1 $3,3 \pm 3,3$	0 0,0
– патологическая извитость	10 $23,8 \pm 6,6^*$	20 $37,7 \pm 6,7^*$	10 $33,3 \pm 8,6^*$	3 $5,1 \pm 2,9$
Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$.				

Характер распределения сосудов рассыпной. Макроскопически амнион хориальной пластины гладкий серо-розового или розового цвета. Плодные оболочки прозрачные, тонкие, розового или серо-розового цвета.

На материнской поверхности плаценты просматривается равномерный котиledonный рисунок: в большинстве наблюдений можно было дифференцировать до 15–20 котиledonов.

Кроме того, в незначительном количестве выявлялись кальцинаты разной плотности, в основном небольшого размера, свертки крови темного цвета, которые легко снимались при дотрагивании. В единичных случаях на разрезах в толще плацент наблюдались небольшие свертки крови, которые также легко снимались, а часть плаценты была равномерно полнокровная.

Средняя масса плаценты составила $486,2 \pm 5,3$ г, диаметр – $19,8 \pm 0,2$ см, толщина плаценты – $21,9 \pm 0,3$ мм. Плацентарно-плодовый индекс у рожениц контрольной группы составил $0,14 \pm 0,002$ ед.

Таким образом, представленная макроскопическая картина последов рожениц группы контроля соответствует нормальным представлениям о органометрических параметрах последа при нормально развивающейся беременности и родах.

При гистологическом исследовании плацент были обнаружены ворсины, соответствующие гестационному сроку. При этом, выявлялись разные уровни разветвления ворсинчатого дерева. В субхориальных отделах преобладают стволовые ворсины I и II порядка с наличием промежуточных ворсин. В срединной зоне выявляются стволовые ворсины III порядка, ряд промежуточных зрелых и терминальных ворсин, а вблизи базальной пластинки превалировали мелкие терминальные ветви, а также, в небольшом количестве встречались якорные ворсины, которые по калибру чаще всего отвечали стволовым ворсинам III порядка или промежуточным зрелым ветвям, соединявшимся с базальной пластинкой через тонкий слой фибриноида.

Практически во всех случаях межворсинчатое пространство хорошо выражено, оптически пустое (Рисунок 6.1 (а)). В единичных наблюдениях в субхориальных участках выявлялись в небольшом количестве неизмененные эритроциты.

Сосуды стволовых ворсин различного порядка представлены артериальными и венозными ветвями пупочных сосудов.

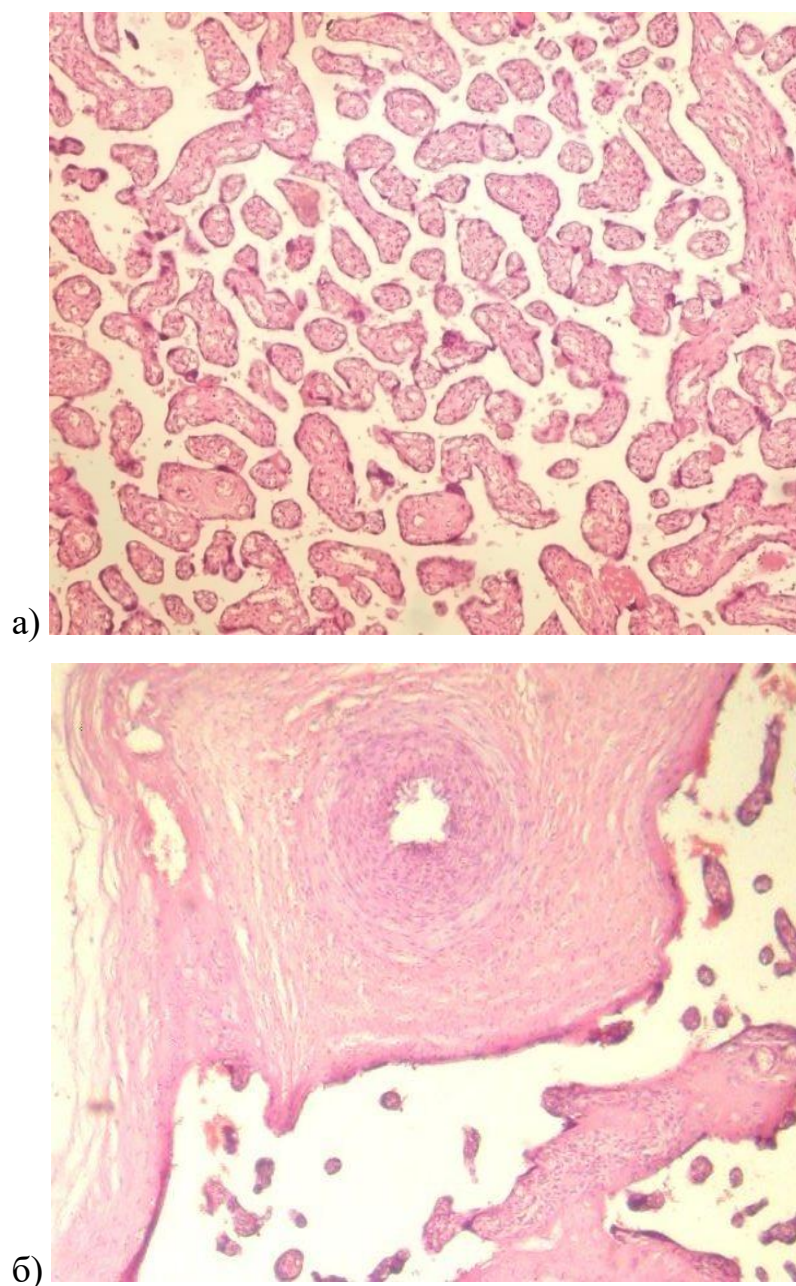


Рисунок 6.1 – Плацента.

- а) Оптически пустое, хорошо выраженное межворсинчатое пространство;
- б) артериальный сосуд ствовой ворсины I порядка с округлой формой просвета.

Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 40$, б) $\times 200$

Отмечается их умеренное кровенаполнение, преимущественно округлая или овоидная форма просвета венозных сосудов и разнообразная форма просвета артерий при их поперечном сечении за счет отсутствия в них эластической оболочки, наличия фиброзной ткани и внутреннего продольного слоя гладкой

мускулатуры в мышечной оболочке, что придает просветам артерий звездчатую, щелевидную, округлую и полулунную форму (Рисунок 6.1 (б)).

Эндотелиальный слой сосудов представлен уплощенными и веретеновидными клетками с нормохромными удлинёнными и овоидными ядрами и светлой слабо эозинофильной цитоплазмой, которые располагаются на базальной мембране с небольшими межэндотелиальными промежутками. Базальная мембрана сплошная, тонкая с четкими контурами, ШИК-позитивная. Немногочисленные капилляры занимают периферическое положение непосредственно под трофобластом, формируя парасосудистую сеть. В ворсинах большого размера хорошо определяются периваскулярные соединительнотканые муфты.

Сосудистое русло терминальных ворсин представлено сетью из 5–7 капилляров, которые располагаются в центральных отделах и по периферии ворсин в толще рыхлой оксифильной ткани – хорионической мезодермы. Отмечается умеренно выраженное и неравномерное кровенаполнение не только различных ворсин, но и отдельных капилляров внутри одной терминальной ворсины.

Практически все капилляры имеют округлую или овоидную форму просвета при поперечном сечении. Часть сосудов оптически пустые, в других в небольшом количестве свободно располагаются эритроциты, занимающие центральные и парацентральные отделы капилляров (Рисунок 6.2 (а)).

В единичных ворсинах капиллярная сеть полнокровная с незначительным расширением сосудов, явлениями стаза, склеиванием эритроцитов в виде «монетных столбиков» (Рисунок 6.2 (б)).

Стенка капилляров представлена уплощенными эндотелиальными клетками, лежащими в один слой на базальной мембране, со светлой эозинофильной цитоплазмой, вытянутыми и овоидными нормохромными ядрами и незначительными межэндотелиальными промежутками (Рисунок 6.2 (в)).

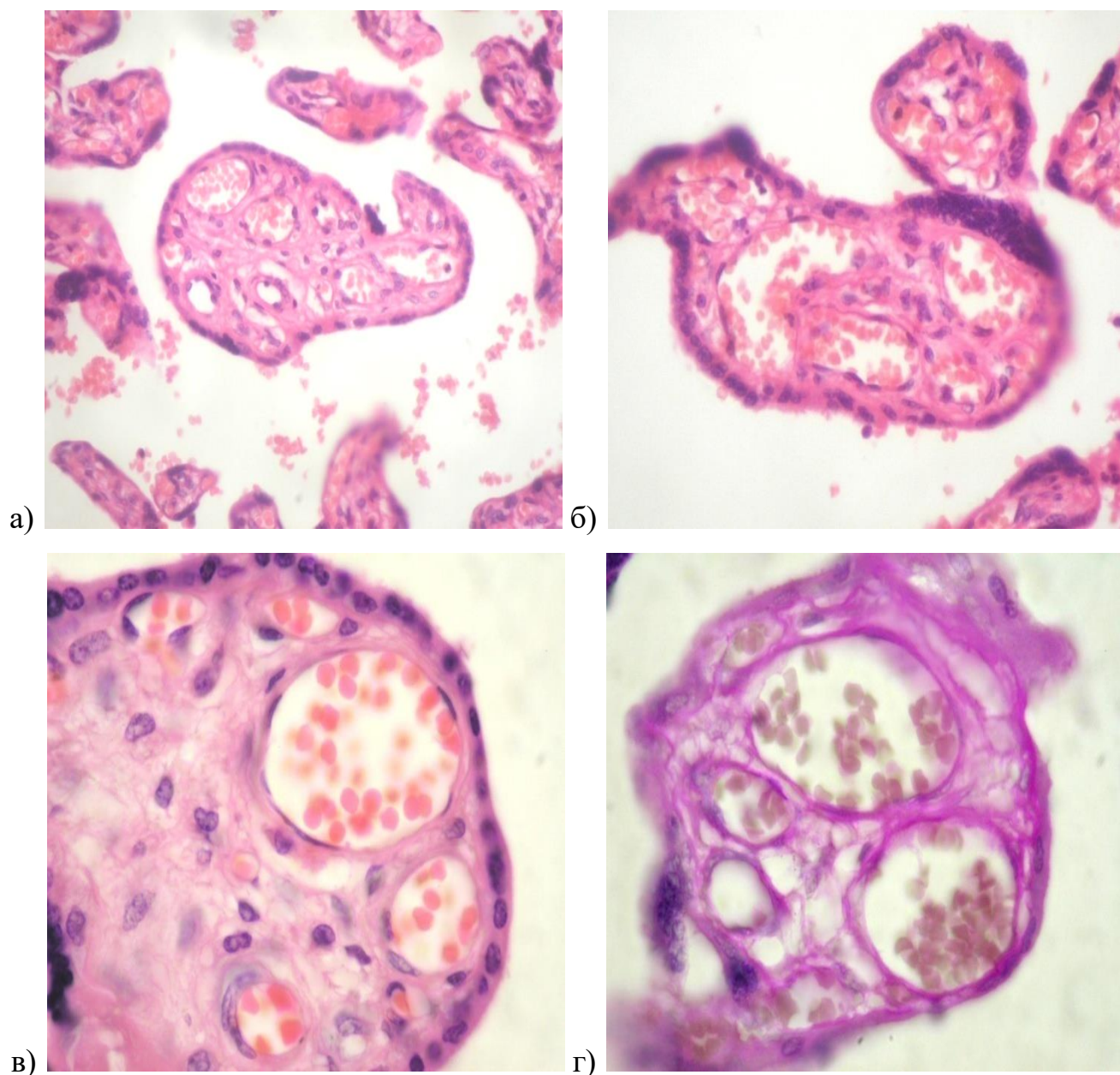


Рисунок 6.2 – а) Терминальные ворсины плаценты с неравномерным кровенаполнением капилляров, б)полнокровием, стазом и склеиванием эритроцитов, в), г) нормальным строением капиллярной стенки. а–в) Окраска гематоксилином и эозином, г) ШИК-реакция. а) $\times 200$, б) $\times 400$, в–г) $\times 1000$ (иммерсия)

Базальная мембрана тонкая, эозинофильная, ШИК-позитивная, с ровными контурами без нарушения целостности (Рисунок 6.2 (г)). Ворсины снаружи покрыты одним слоем уплощенного синцитиотрофобласта, цитотрофобласт не определяется (Рисунок 6.3 (а)), что значительно уменьшает расстояние для диффузного обмена между кровью матери и плода.

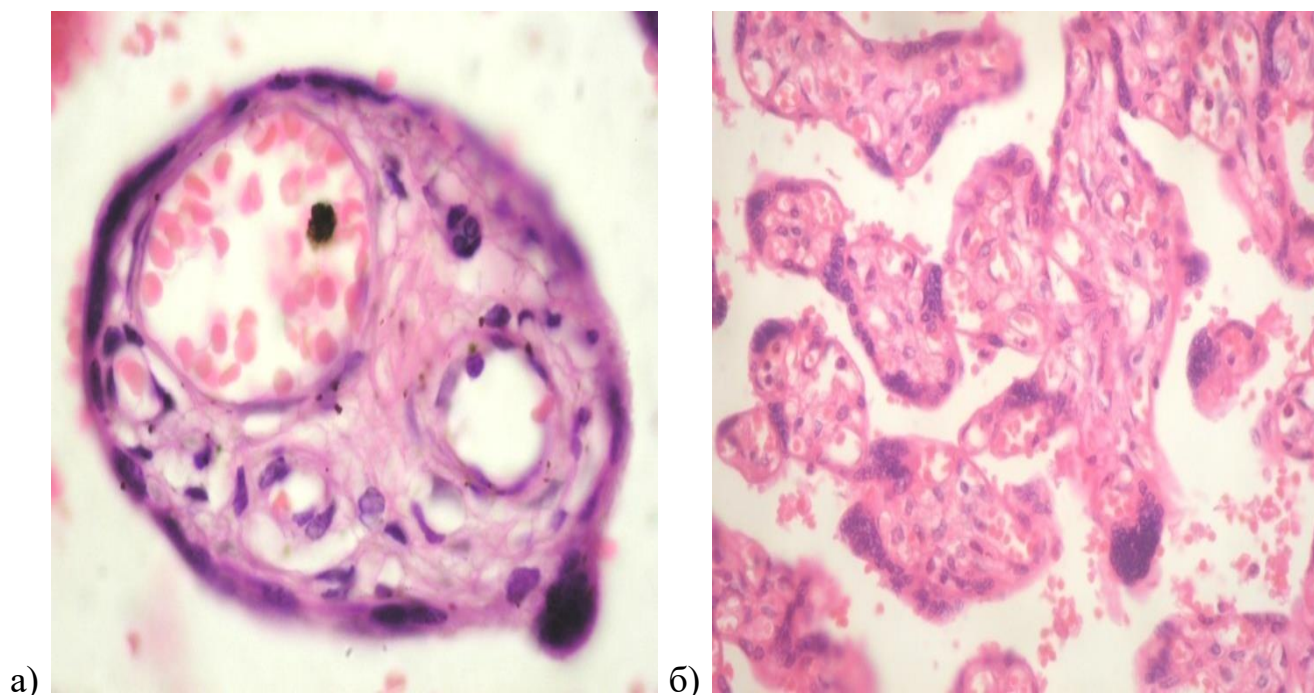


Рисунок 6.3 – а) Терминальные ворсины с уплощенным синцитиотрофобластом и
б) единичными синцитиальными узелками.

Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 1000$ (иммерсия), б) $\times 400$

В некоторых местах синцитиотрофобласта видны скопления малодифференцированных клеток в виде более темных пролиферативных узелков (почек) (Рисунок 6.3 (б)). Синцитиокапиллярные мембраны представлены участками максимального сближения истонченного синцитиального эпителия с эндотелиоцитами подлежащего капилляра. Это наиболее тонкие фрагменты плацентарного барьера, которые выявлялись в терминальных ворсинах. Обнаружение синцитиокапиллярных мембран является морфологическим критерием зрелости мельчайших терминальных ворсин, поскольку их формирование происходит в последний месяц беременности.

Межворсинчатый фибриноид – постоянная гистологическая находка в плацентах родильниц III группы. Он представляет собой небольшие участки оксифильных бесструктурных масс, располагающихся между ворсинами (Рисунок 6.4 (а)) и замещающих дефекты синцитиотрофобласта на поверхности ворсин (Рисунок 6.4 (б)).

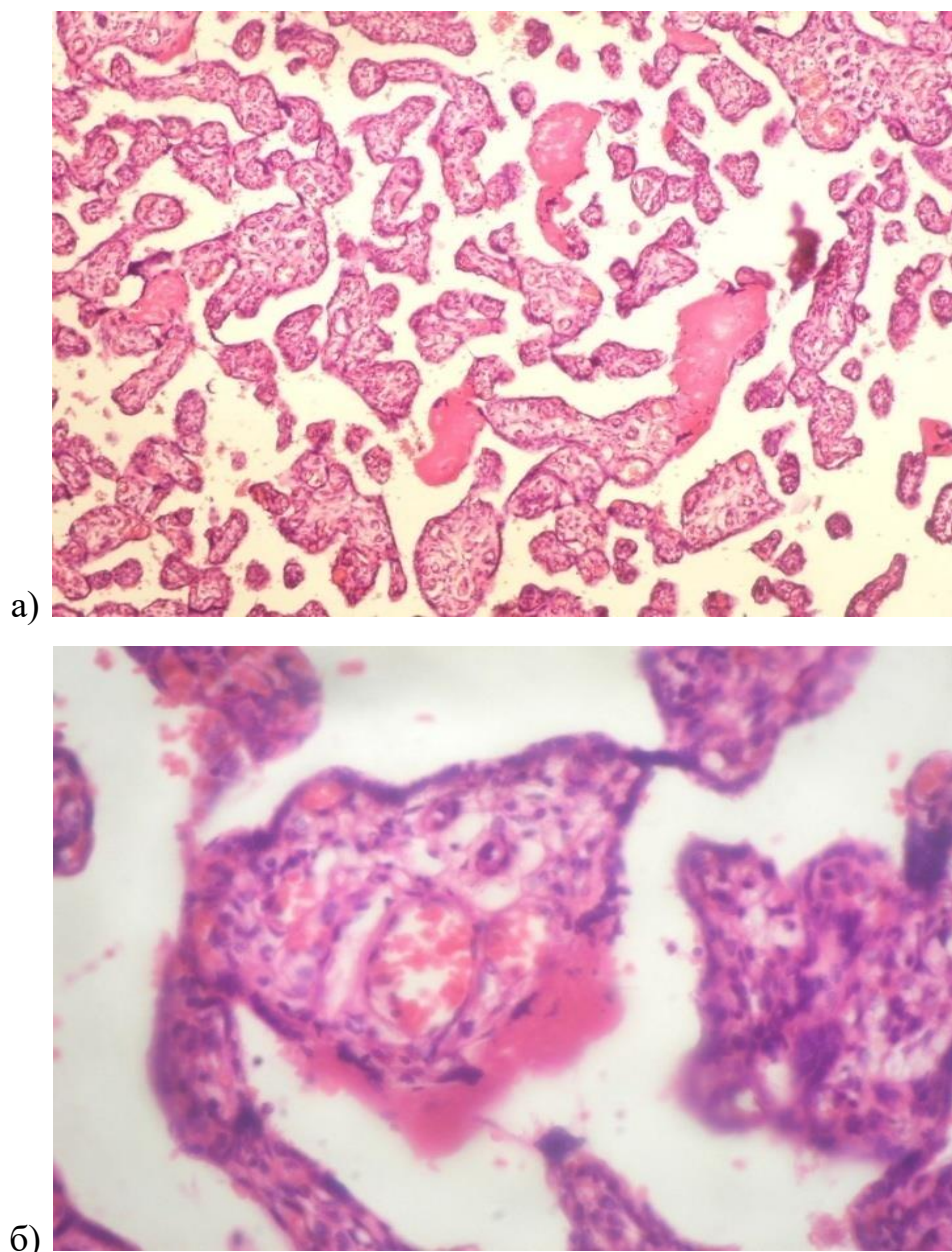


Рисунок 6.4 – Плацента. а) Мелкие очаги фибриноида в межворсинчатом пространстве и б) на поверхности терминальных ворсин.

Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 40$, б) $\times 400$

В отдельных наблюдениях отмечались единичные незрелые ворсины, которые имели открытые стромальные каналы и содержали клетки Кащенко–Гофбауэра. В составе стромального компонента этих ворсин преобладали молодые коллагеновые волокна. Нужно подчеркнуть, что при неравномерном созревании котиледонов группы незрелых ворсин чаще окружались участками

плацентарной ткани с преобладанием терминальных ворсин, которые были типичными для доношенной беременности.

Существенное место в общей структуре плацентарной ткани занимает децидуальная пластинка (Рисунок 6.5).

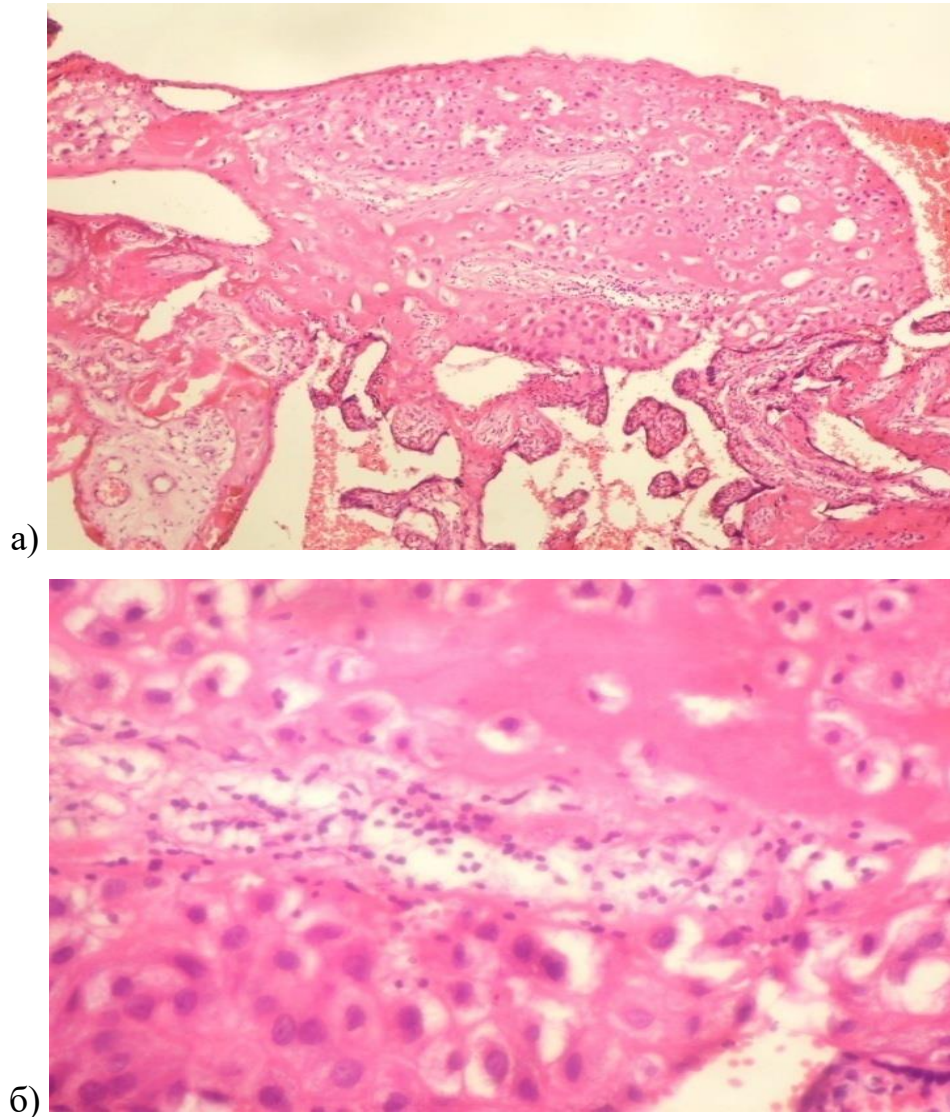


Рисунок 6.5 – а) Базальная пластинка с фибриноидом Рора и
б) очаговой лимфоцитарной инфильтрацией.

Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 40$, б) $\times 400$

В децидуальной пластинке осуществляется непосредственный контакт плацентарных структур (якорные ворсины, инвазия цитотрофобласта) и материнских клеток (местные лимфоциты, децидуальные клетки). В плацентах родильниц группы контроля выявлялись участки базальной пластинки, состоящие из поверхностного или выстилающего слоя фибриноида Рора (аморфной субстанции), обращенной к хориальным ворсинам (Рисунок 6.5 (а)).

В децидуальных клетках наблюдаются незначительные дистрофические изменения. В единичных случаях отмечалась очаговая лимфоцитарная инфильтрация базальной пластинки (Рисунок 6.5 (б)). Однако, относительный объем ее был невелик и не оказывал существенного влияния на морфо-функциональное состояние базальной пластинки.

Таким образом, в 51 ($86,4 \pm 4,5$ %) случае в плацентах родильниц группы контроля не выявлялось патологических изменений (Таблица 6.10), а гистологическая структура плацентарного дерева соответствовала гестационному сроку доношенной беременности согласно современным представлениям [359].

В 1 ($1,7 \pm 1,7$ %) случае были выявлены морфологические признаки острой плацентарной недостаточности, коррелирующие с состоянием новорожденного, родившегося в состоянии асфиксии. В 7 ($11,9 \pm 4,2$ %) случаях были выявлены морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности. В том числе, 4 ($6,8 \pm 3,3$ %) случая – в структуре хронической плацентарной недостаточности имела место хроническая компенсированная плацентарная недостаточность, когда морфологически были зарегистрированы варианты относительной незрелости котиледонов. Но другие участки плацентарной ткани компенсировали функцию незрелых ворсин за счет избыточной васкуляризации терминальных ворсин.

Морфологические признаки 2 ($3,4 \pm 2,4$ %) случая приходилось на хроническую субкомпенсированную плацентарную недостаточность.

Таблица 6.10 – Функциональное состояние плацент
обследованных родильниц (n / P ± m, %)

Состояние плаценты	ПА, n = 42	ПВ, n = 53	ПС, n = 30	К, n = 59
Компенсация (без патологии)	9 21,4 ± 6,3*	11 20,8 ± 5,6*	3 10,0 ± 5,5*	51 86,4 ± 4,5
Острая ПН	0 0,0	0 0,0	0 0,0	1 1,7 ± 1,7
Хроническая ПН, в т.ч.:	33 78,6 ± 6,3*	42 79,2 ± 5,6*	27 90,0 ± 5,5*	7 11,9 ± 4,2
– хроническая компенсированная	13 30,1 ± 7,1*	9 17,0 ± 5,2*	4 13,3 ± 6,2	4 6,8 ± 3,3
– хроническая ПН с острой декомпенсацией	5 11,9 ± 5,0	12 22,6 ± 5,7	8 26,7 ± 8,1	0 0,0
– хроническая субкомпенсированная	10 23,8 ± 6,6*	12 22,6 ± 5,7*	8 26,7 ± 8,1*	2 3,4 ± 2,4
– хроническая декомпенсированная	5 11,9 ± 5,0*	9 17,0 ± 5,2*	7 23,3 ± 7,7*	0 0,0
Примечание – * – статистически значимые (p < 0,05) различия в сравнении с группой контроля.				

Результаты общегистологического исследования плацент родильниц группы контроля свидетельствуют о том, что их морфофункциональное состояние соответствует существующим современным представлениям о гестационной норме и может использоваться в качестве контроля при изучении патоморфологических особенностей плацент у родильниц с йодным дефицитом.

6.2.2. Морфологическая характеристика последов родильниц группы сравнения

При макроскопическом изучении последов родильниц группы сравнения было установлено, что амнион хориальной пластинки гладкий в подавляющем большинстве случаев желтоватого, реже зеленого, цвета. Плодные оболочки тонкие, полупрозрачные, в редких случаях имели зеленоватый оттенок. Базальная

пластина с множественными патологическими очагами, представленными фибриноидами, кальцинатами, свертками крови различной формы и размера.

Характер распределения сосудов в подавляющем числе случаев магистральный. На материнской поверхности плаценты равномерный котиледонный рисунок (от 15 до 20 котиледонов). Кроме того, на материнской поверхности плаценты выявлялись свертки крови (гематомы) различного объема, цвета и строения, что свидетельствует о разном времени ретроплацентарных кровоизлияний, связанных с частичным отслоением плаценты в течение процесса гестации. При этом определялись преимущественно мелкие гематомы темно-красного цвета и эластичной консистенции, углубления от них на поверхности плаценты слабо выражены, что характеризовало недавнее происхождение участков отслоения. Наряду с этим, в плацентах родильниц группы сравнения выявлялись плохо различимые в «свежей» плаценте, а после фиксации – овальной или округлой формы темно-красные очаги с нечеткими, неровными контурами, губчатого вида с зернистой поверхностью разреза, иногда занимающие несколько котиледонов, основанием граничащие с материнской поверхностью классифицируемые нами, как острые геморрагические инфаркты, встречающиеся преимущественно в плацентах родильниц ПА подгруппы.

Участки, которые имели коричневатый вид, а также более плотную консистенцию и четкие границы, классифицируемые нами как подострые геморрагические инфаркты, выявлялись преимущественно в плацентах родильниц ПВ подгруппы. В то время, как в плацентах родильниц подгруппы ПС при макроскопическом исследовании выявлены разнообразные изменения, которые представлены в небольшом количестве очагами, описанными в подгруппах ПА и ПВ, а также темно-красными очагами округлой или полигональной формы, располагающимися в субхориальных и средних отделах плаценты, с четкими контурами, диаметром от 1,0 см до 3-х см, которые легко вылушиваются из окружающей ткани (интраплацентарные тромбы). Кроме этих очагов, во многих плацентах подгруппы ПС, отмечались округлые или овальные белесовато-желтые участки, прилежащие к материнской поверхности и связанные с базальной

пластинкой, диаметр которых колебался от 1,0 см до 3,5 см. Они имели четкие контуры, плотную консистенцию по периферии и более рыхлую центральную часть, иногда заполненную свертками крови или гемолизированной кровью. Выявленные изменения могут свидетельствовать о различном времени и интенсивности патологического процесса, приведшего к их возникновению.

У родильниц с исходным ЙД в подгруппах ПА, ПВ и ПС статистически значимо ($p < 0,05$) чаще, в сравнении с плацентами родильниц группы контроля, выявлялись аномальные формы плаценты (Таблица 6.9). Так, регистрировались разнообразной формы плаценты, но чаще в виде неправильного диска. Данные изменения были зафиксированы в 12 ($28,6 \pm 7,0 \%$), 18 ($34,0 \pm 6,5 \%$) и 11 ($36,7 \pm 8,8 \%$) случаях, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС, что в 4,2; 5,0 и 5,4 раза превосходило аналогичный показатель у родильниц контрольной группы. Не установлено разницы ($p > 0,05$) в частоте формирования добавочной дольки плаценты в представленных подгруппах в сравнении с группой контроля, которая определялась в единичных случаях – соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$), 2 ($3,8 \pm 2,6 \%$) и 1 ($3,3 \pm 3,3 \%$) случае.

Во всех случаях у родильниц группы сравнения масса, толщина и диаметр плацент превышали ($p < 0,05$) показатели группы контроля, что вероятнее всего вызвано компенсаторной реакцией. Средняя масса плацент у родильниц группы сравнения, превысив ее уровень в группе контроля на 13,9; 24,1 и 19,6 %, составила $553,9 \pm 13,6$; $603,5 \pm 7,6$ и $581,3 \pm 6,9$ г, средняя толщина, превысив ее в группе контроля на 16,9; 25,1 и 18,8 %, составила $25,6 \pm 0,4$; $27,4 \pm 0,4$ и $26,02 \pm 0,6$ мм, а диаметр, превысив ее в группе контроля на 3,5; 12,1 и 15,7 %, составил в подгруппах ПА, ПВ и ПС соответственно $20,5 \pm 0,3$; $22,2 \pm 0,2$ и $22,9 \pm 0,3$ см.

С учетом массы плаценты и плода плацентарно-плодовый индекс в подгруппах ПА, ПВ и ПС составил $0,16 \pm 0,005$; $0,18 \pm 0,005$ и $0,19 \pm 0,01$ ед., что превышало аналогичный показатель в группе контроля в 1,1; 1,3 и 1,4 раза, соответственно. При этом, статистически значимые различия по данному показателю с группой контроля имелись во ПВ и ПС подгруппах, $p < 0,05$.

У родильниц группы сравнения статистически чаще ($p < 0,05$), в сравнении с группой контроля (в 3,4; 3,6 и 4,7 раза), определялось аномальное (краевое) прикрепление пуповины, имевшее место в подгруппах ПА, ПВ и ПС соответственно в 12 ($28,6 \pm 7,0 \%$), 16 ($30,2 \pm 6,3 \%$) и 12 ($40,0 \pm 8,9 \%$) случаях.

В последах родильниц с исходным ЙД (подгруппы ПА, ПВ и ПС) отмечалось статистически ($p < 0,05$) большее количество патологии пуповины, которая регистрировалась в 12 ($28,6 \pm 7,0 \%$), 23 ($43,4 \pm 6,8 \%$) и 13 ($43,3 \pm 9,0 \%$) случаях, что в 5,6; 8,5 и 8,5 раза чаще в сравнении с группой контроля. При этом, чаще всего регистрировалась патологическая извитость пуповины, определяемая в 10 ($23,8 \pm 6,6 \%$), 20 ($37,7 \pm 6,7 \%$) и 10 ($33,3 \pm 8,6 \%$) случаях, что было в 4,7; 7,4 и 6,5 раза чаще в сравнении с группой контроля, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС, $p < 0,05$.

Кроме того, у родильниц ПА и ПС подгрупп в 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$) и 2 ($6,7 \pm 4,6 \%$) случаях определялась единственная артерия пуповины, не регистрируясь у родильниц контрольной группы. Истинный узел пуповины регистрировался у 1 ($1,9 \pm 1,9 \%$) родильницы ПВ подгруппы, а ложные узлы пуповины также в единичных случаях – соответственно у 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$), 2 ($3,8 \pm 2,6 \%$) и 1 ($3,3 \pm 3,3 \%$) родильницы в подгруппах ПА, ПВ и ПС, тогда как у родильниц группы контроля таких случаев зарегистрировано не было. Выявленные макроскопические изменения могли возникнуть в I триместре гестации при формировании плаценты и пуповины, как органа, что свидетельствует о негативном влиянии йодного дефицита в I триместре гестации и, возможно, в прегравидарном периоде, на последующий процесс гестации и состояние потомства.

При микроскопическом исследовании плацент родильниц с исходным ЙД установлено, что в стволовых ворсинах различного порядка просветы артериальных сосудов сужены за счет спазма и изменений сосудистой стенки (Рисунок 6.6 (а)). Так, в подгруппе ПА преобладают спастические изменения артерий с их слабым кровенаполнением, дистрофическими изменениями и десквамацией многих эндотелиоцитов, очаговым отеком сосудистой стенки.

В плацентах подгруппы ПВ и ПС нарастают явления сужения просвета артерий с их максимальной выраженностью в подгруппе ПС за счет выраженного отека, плазматического пропитывания и склероза сосудистой стенки, а также пролиферации интимы (Рисунок 6.6 (б), (в)). Степень выраженности сужения колеблется не только в различных наблюдениях, но и в пределах одной плаценты, достигая на некоторых участках полной облитерации сосудов (Рисунок 6.6 (г)).

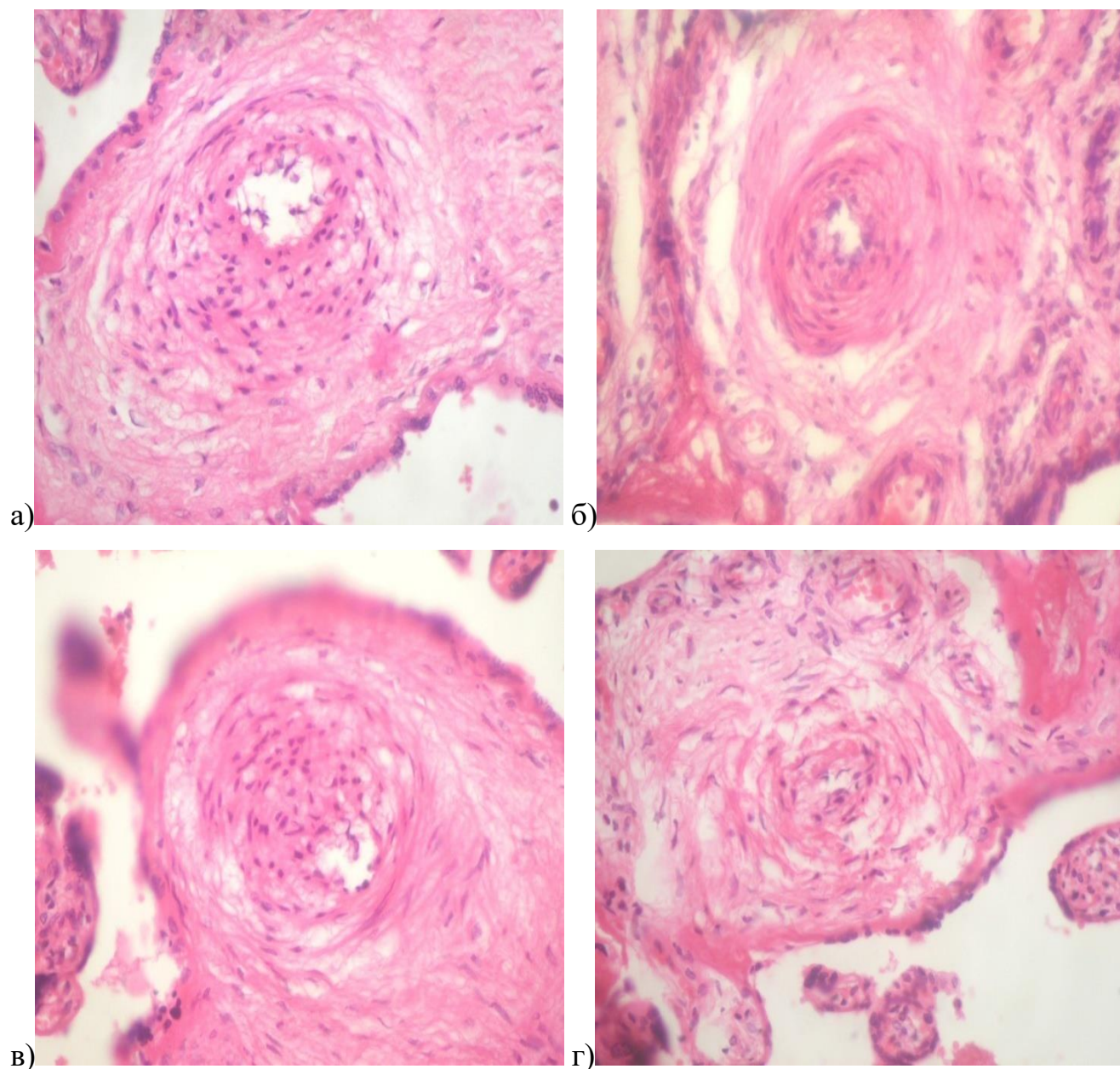


Рисунок 6.6 – а) Стволовые ворсины со спазмом артерий, десквамацией эндотелиоцитов, очаговым отеком сосудистой стенки; б), в) сужением просвета за счет выраженного отека, плазматического пропитывания, склероза сосудистой стенки и пролиферации интимы г) вплоть до полной облитерации. Окраска гематоксилином и эозином. а–г) $\times 400$

Волокнистая соединительная ткань ворсин вокруг артерий резко отечная с явлениями разволокнения и разрыхления.

Венозное русло стволовых ворсин характеризуется резким полнокровием и значительным расширением сосудов во всех подгруппах с максимально выраженными изменениями в подгруппе ПС. В подгруппе ПА отмечаются явления полнокровия с умеренно выраженной эктазией сосудов (Рисунок 6.7 (а)).

В подгруппах ПВ и ПС на многих участках эктазированные сосуды достигают размеров крупных кавернозных полостей (Рисунок 6.7 (б)), во многих из них выявляется стаз, «сладж-феномен» с образованием крупных агглютинационных и смешанных тромбов, которые обтурируют большую часть сосудистого просвета вплоть до полного закрытия, а также сепарация жидкой части крови от форменных элементов (Рисунок 6.7 (в); (г)). Эндотелиальные клетки резко уплощены с гиперхромными, нитевидными ядрами, располагаются на большом расстоянии друг от друга с резким увеличением межэндотелиальных щелей. Во многих сосудах отмечается десквамация эндотелия с обнажением базальной мембраны и образованием в этих участках фибриновых и смешанных тромбов, связанных со стенкой сосудов. Большинство эктазированных вен имеют участки деструкции сосудистой стенки с выраженным отеком, набуханием и разволокнением стенок вплоть до очагового и тотального некроза.

Просветы указанных сосудов заполнены эритроцитами с признаками стаза крови и наличием центрально и парацентрально расположенных агглютинатов.

Резкое полнокровие и перерастяжение сосудов ведет к повышению проницаемости сосудистой стенки с участками ее деструкции, что способствует массивному выходу плазматической жидкости и эритроцитов в строму ворсин с формированием отека и кровоизлияний, которые в подгруппе ПА носят очаговый характер, в подгруппах ПВ и ПС – занимают крупные участки ворсин, местами – с их тотальным отеком и массивными кровоизлияниями.

Сосудистое русло терминальных ворсин характеризуется преобладанием выраженного полнокровия капилляров с незначительными участками неравномерного кровенаполнения. В ткани плацент родильниц подгруппы ПА

капилляры расширены, плотно заполнены эритроцитами, отмечается стаз крови, агглютинация красных кровяных телец с формированием микротромбов, частично или полностью закрывающих просветы сосудов (Рисунок 6.8 (а)).

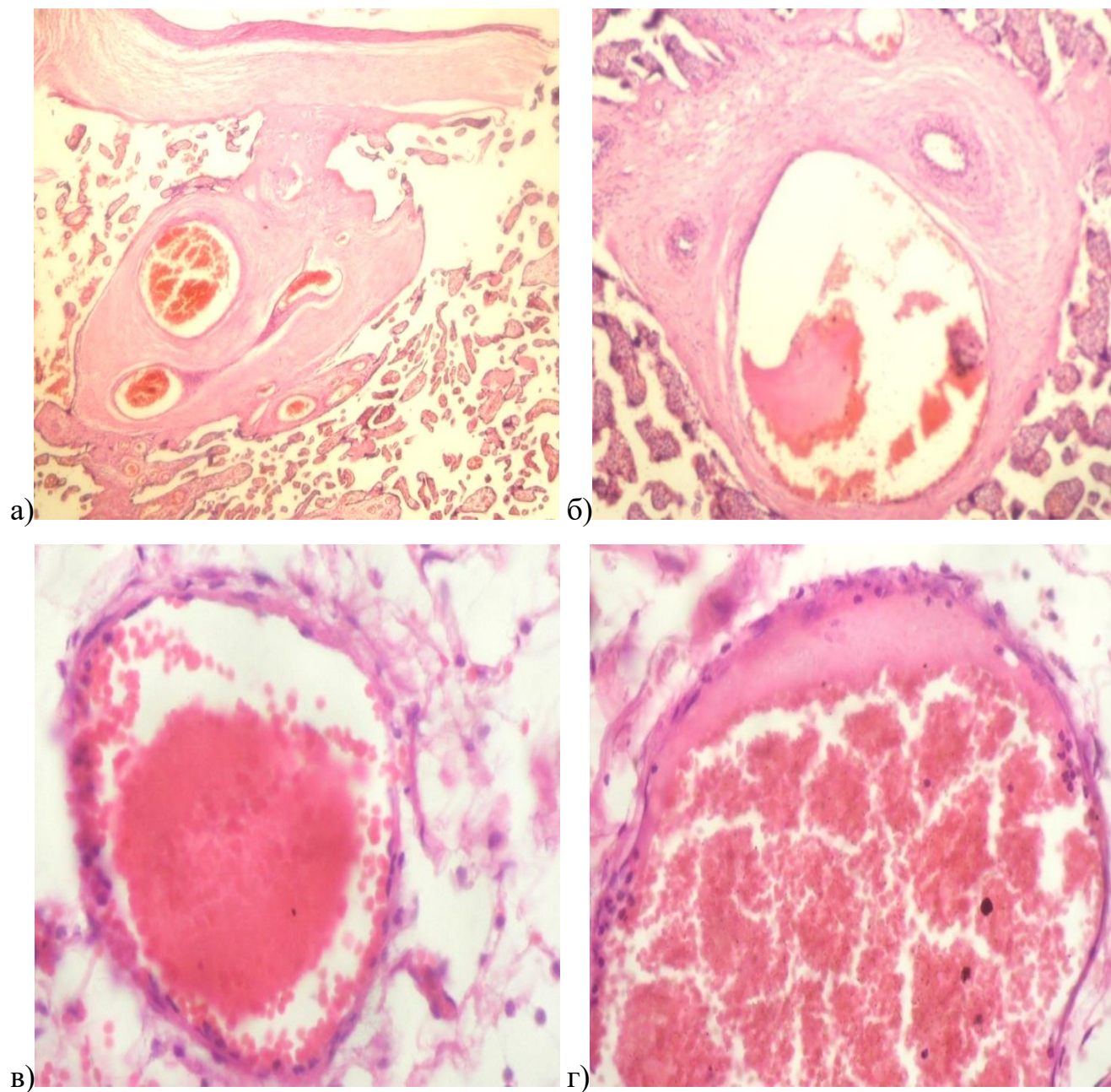
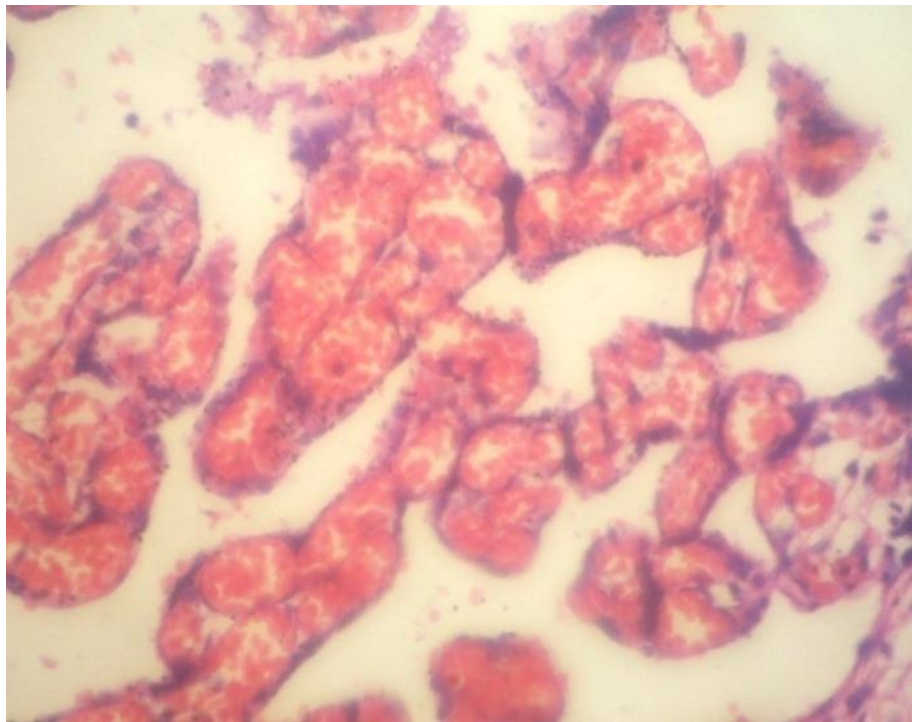


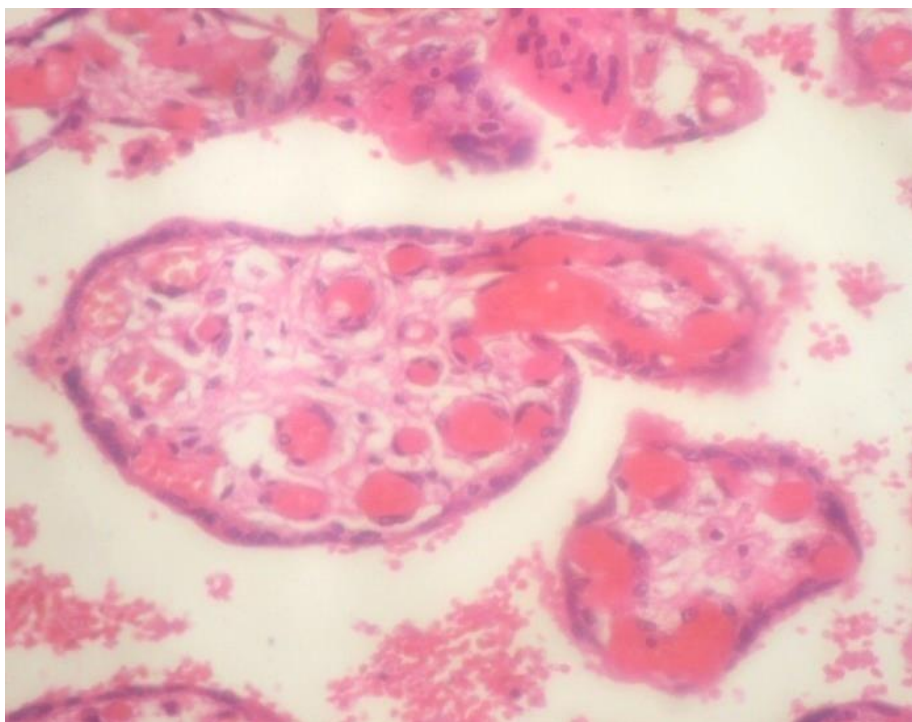
Рисунок 6.7 – Стволовые ворсины. а) Венозные сосуды с полнокровием и умеренно выраженной эктазией, б) резким расширением сосуда, в) агглютинационными и смешанными тромбами, частично и г) полностью обтурирующими просветы с выраженным периваскулярным отеком ворсин. Окраска гематоксилином и эозином.

а) $\times 40$, б) $\times 200$, в), г) $\times 400$

Целостность стенок многих капилляров сохранена, эндотелиальные клетки резко уплощены, ядра их гиперхромные, нитевидные, базальная мембрана с очаговыми утолщениями за счет набухания.



а)



б)

Рисунок 6.8 – а) Терминальные ворсины с расширением и полнокровием капилляров, стазом крови и
б) формированием микротромбов, частично или полностью закрывающих просветы сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 200$, б) $\times 400$

Встречаются капилляры с десквамацией и полным отсутствием эндотелиальной выстилки с наличием в этих зонах пристеночных агглютинационных тромбов с нитями фибрина, связанных со стенкой сосуда (Рисунок 6.8 (б)). В единичных капиллярах в зоне отсутствия эндотелиальной выстилки базальная мембрана утолщена и разволокнена.

В подгруппе ПВ нарастает полнокровие и расширение капилляров со стазом эритроцитов вплоть до полной остановки кровообращения в единичных ворсинах, склеиванием эритроцитов в гомогенные массы, полностью закрывающие просветы капилляров (Рисунок 6.9 (а)).

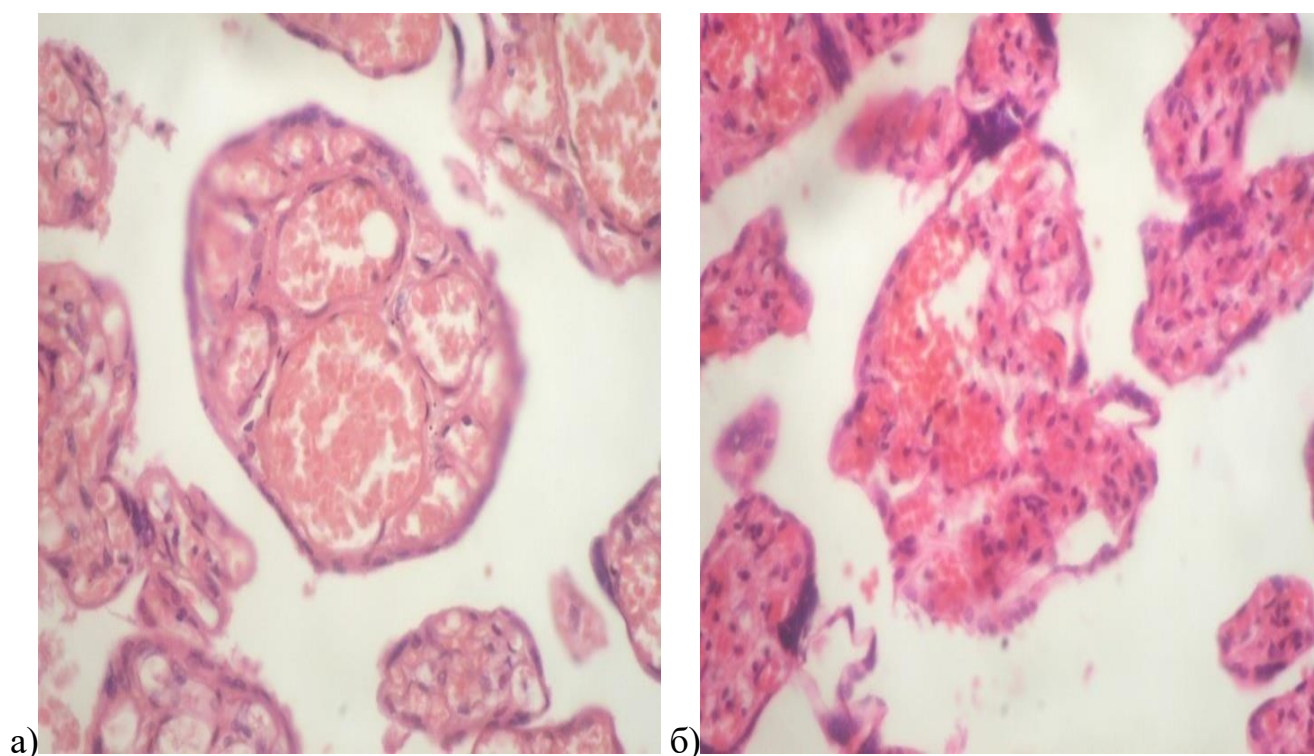


Рисунок 6.9 – а) Терминальные ворсины с выраженной эктазией и
б) разрывом сосудистой стенки с мелкими периваскулярными кровоизлияниями.

Окраска гематоксилином и эозином. а), б) $\times 400$

Во многих сосудах эндотелий десквамирован с обнажением базальной мембраны и формированием смешанных тромбов. В некоторых ворсинах отмечается разрушение стенок капилляров с отеком стромы ворсин и образованием очаговых кровоизлияний (Рисунок 6.9 (б)).

В плацентах подгруппы ПС выявляются тяжелые местные нарушения кровообращения. Большинство капилляров ворсин резко расширены, в переполненных кровью сосудах выявляется стаз, «сладж-феномен» с образованием крупных агглютинационных тромбов, которые обтурируют большую часть сосудистого русла ворсин (Рисунок 6.10 (а)).

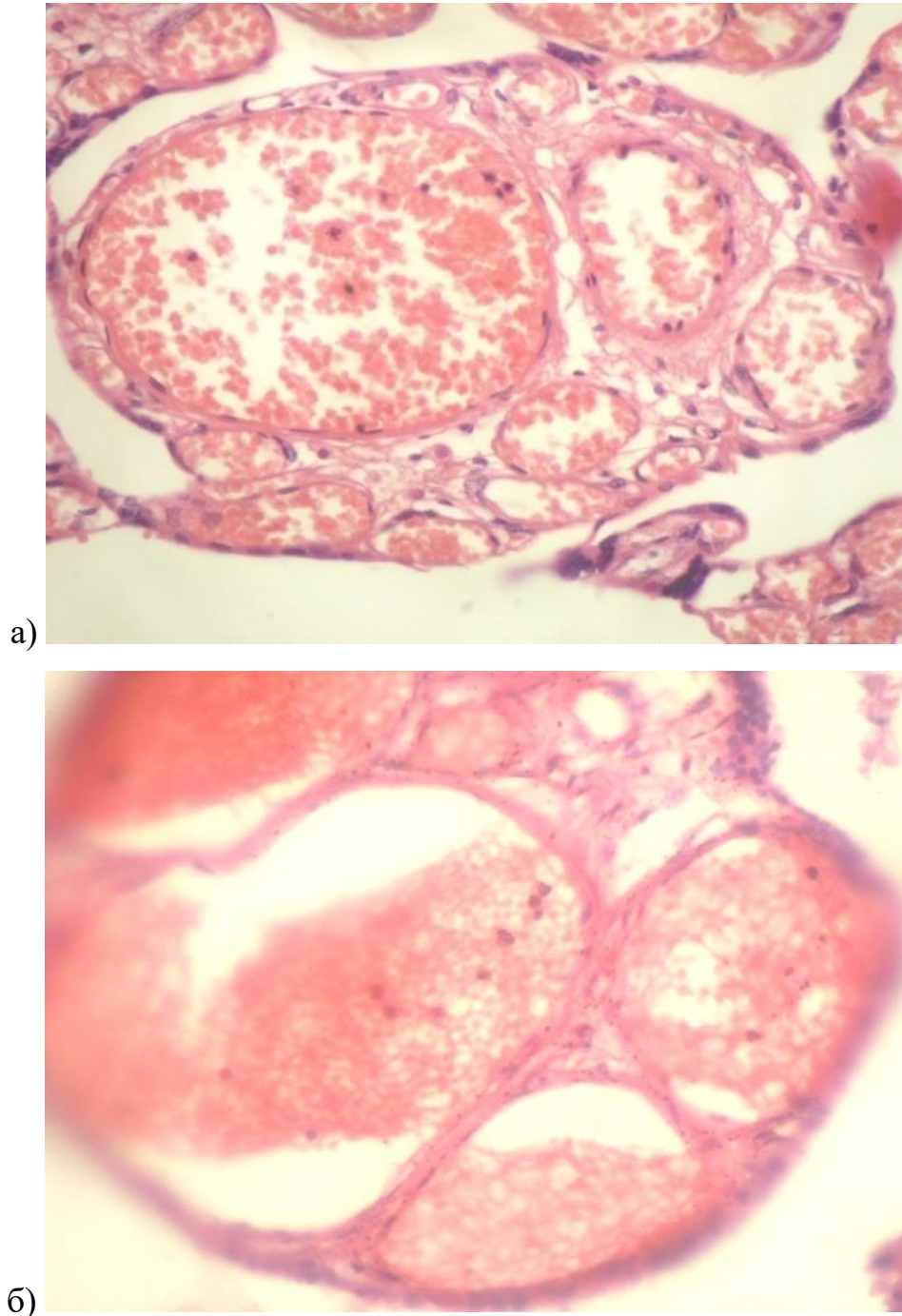


Рисунок 6.10 – а) Терминальные ворсины с резко расширенными капиллярами и
б) внутрисосудистым гемолизом эритроцитов.

Окраска гематоксилином и эозином. а), б) $\times 400$

В единичных ворсинах в просвете резко эктазированных капилляров выявляется внутрисосудистый гемолиз эритроцитов и формирование крупных фибриновых тромбов (Рисунок 6.10 (б)). Эндотелиальные клетки резко уплощены с гиперхромными, нитевидными ядрами, располагаются на большом расстоянии друг от друга с резким увеличением межэндотелиальных щелей. Во многих сосудах отмечается десквамация эндотелия с обнажением базальной мембраны и образованием в этих участках эритроцитарных тромбов, связанных со стенкой сосудов. Большинство эктазированных капилляров имеют участки деструкции сосудистой стенки с резко выраженным отеком многих ворсин.

Плаценты подгруппы ПА характеризуются чередованием участков с хорошо выраженным интервиллезным пространством и его сужением за счет сближения единичных ворсин (Рисунок 6.11 (а)).

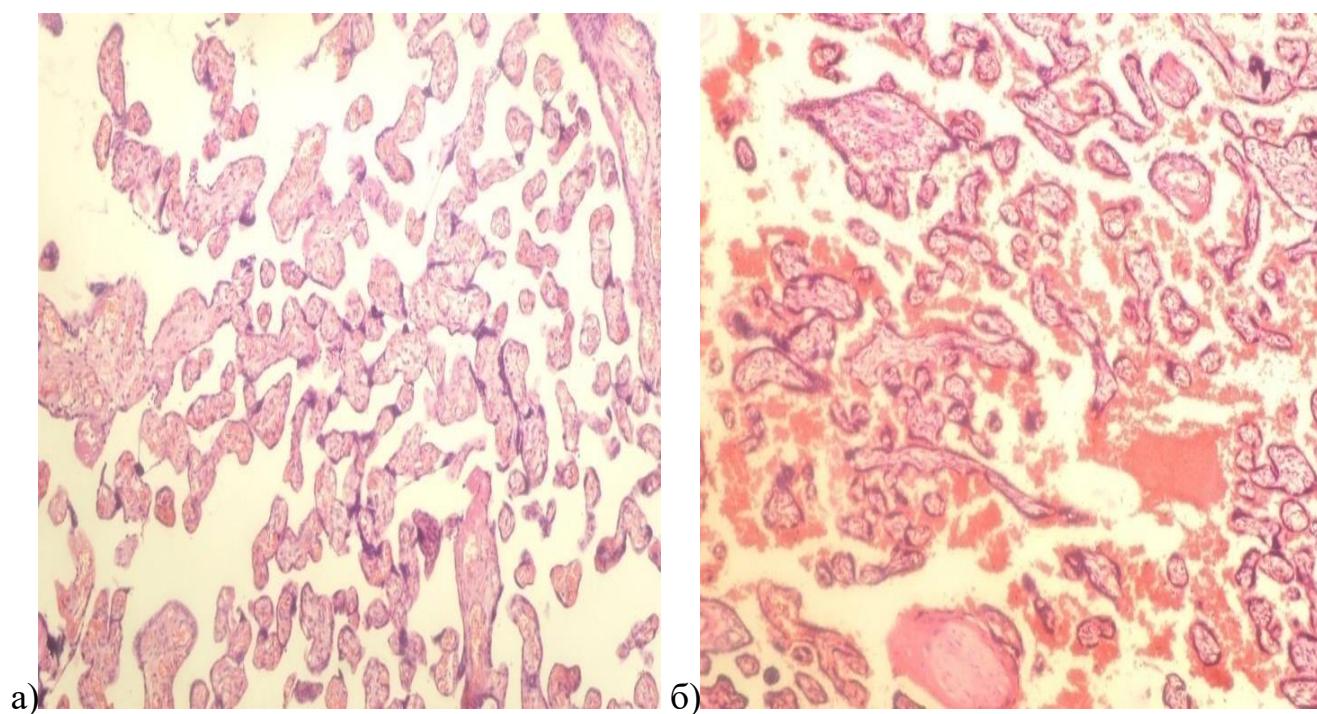


Рисунок 6.11 – а) Плацента с участками сужения межворсинчатого пространства, б) очаговыми интервиллезными кровоизлияниями.

Окраска гематоксилином и эозином $\times 40$

В подгруппах ПВ и ПС отмечаются обширные зоны сужения межворсинчатого пространства со сближением и «слипанием» многих

терминальных ворсин. В плацентах подгруппы ПА выявляются кровоизлияния различных размеров под хориальной пластинкой и в межворсинчатом пространстве с небольшим числом эритроцитов (Рисунок 6.11 (б)).

В плацентах подгрупп IIВ и IIС кровоизлияния имеют более выраженную интенсивность и крупноочаговый характер с локализацией во всех отделах плацентарной ткани (Рисунок 6.12 (а)), с формированием в подгруппе IIС участков тромбоза интервиллезного пространства (интраплацентарные тромбы).

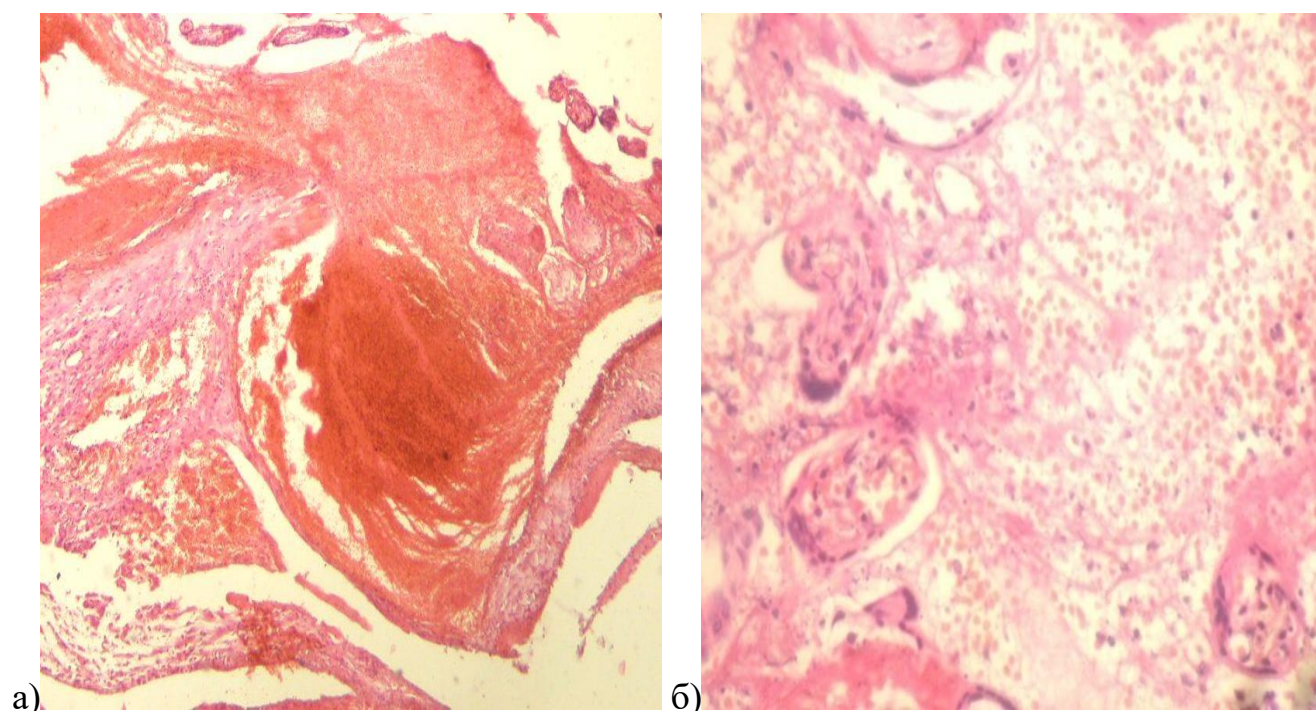


Рисунок 6.12 – а) Плацента с участками массивными кровоизлияниями в базальной пластинке, б) «старыми» интраплацентарными тромбами.

Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 40$, б) $\times 400$

В этих зонах при остром нарушении кровообращения в межворсинчатом пространстве выявляются неизмененные эритроциты и нити фибрина с оттеснением ворсин к периферии тромба. В «старых» тромбах отмечаются сетевидные нити фибрина с множеством выщелоченных эритроцитов, окруженные некротизированными ворсинами, замурованными в фибриноид с элементами цитотрофобласта (Рисунок 6.12 (б)).

В подгруппе ПС в массивных отложениях фибриноида выявлялись в большом количестве ворсины со склерозом и очаговым кальцинозом стромы, в которых сосудистое русло не содержало эритроцитов с резкой дистрофией эндотелиоцитов и отсутствием на большем протяжении эндотелиальной выстилки (Рисунок 6.13 (а), (б)).

В большинстве наблюдений плацент родильниц II группы отмечены тяжелые дистрофические и некротические изменения синцитиотрофобласта с их десквамацией и оголением стромы терминальных ворсин, степень выраженности которых была максимальной в подгруппе ПС. В зонах отсутствия синцитиотрофобласта на поверхности многих терминальных ворсин отмечается образование фибриноида, что препятствует функционированию синцитиокапиллярных мембран. Во всех плацентах II группы на фоне альтеративных изменений синцитиотрофобласта выявляется его значительная пролиферация с формированием синцитиальных почек, наибольшее количество которых определяется в подгруппах ПВ и ПС.

Во всех наблюдениях II группы отмечены явления компенсаторно-приспособительных процессов, которые проявлялись гиперплазией капилляров ворсин (ангиоматоз) и увеличением числа ворсин (Рисунок 6.14).

Так, в подгруппе ПА число сечений капилляров в ворсинах достигало 8–10, а в подгруппах ПВ и ПС – 15 и более (Рисунок 6.14 (а)). На поверхности стволовых ворсин выявлялись юные ворсины в виде единичных выростов в подгруппе ПА и множественных – в подгруппах ПВ и ПС из ретикулярной ткани с их васкуляризацией за счет врастания в них капилляров параваскулярной сосудистой сети стволовых ворсин.

В большинстве случаев плацент группы сравнения выявлены морфологические признаки первичного нарушения материнского кровообращения в виде очагов геморрагических инфарктов, которые в подгруппе ПА преимущественно являлись острыми, в подгруппе ПВ и ПС преобладали инфаркты плаценты с разными признаками эволюции.

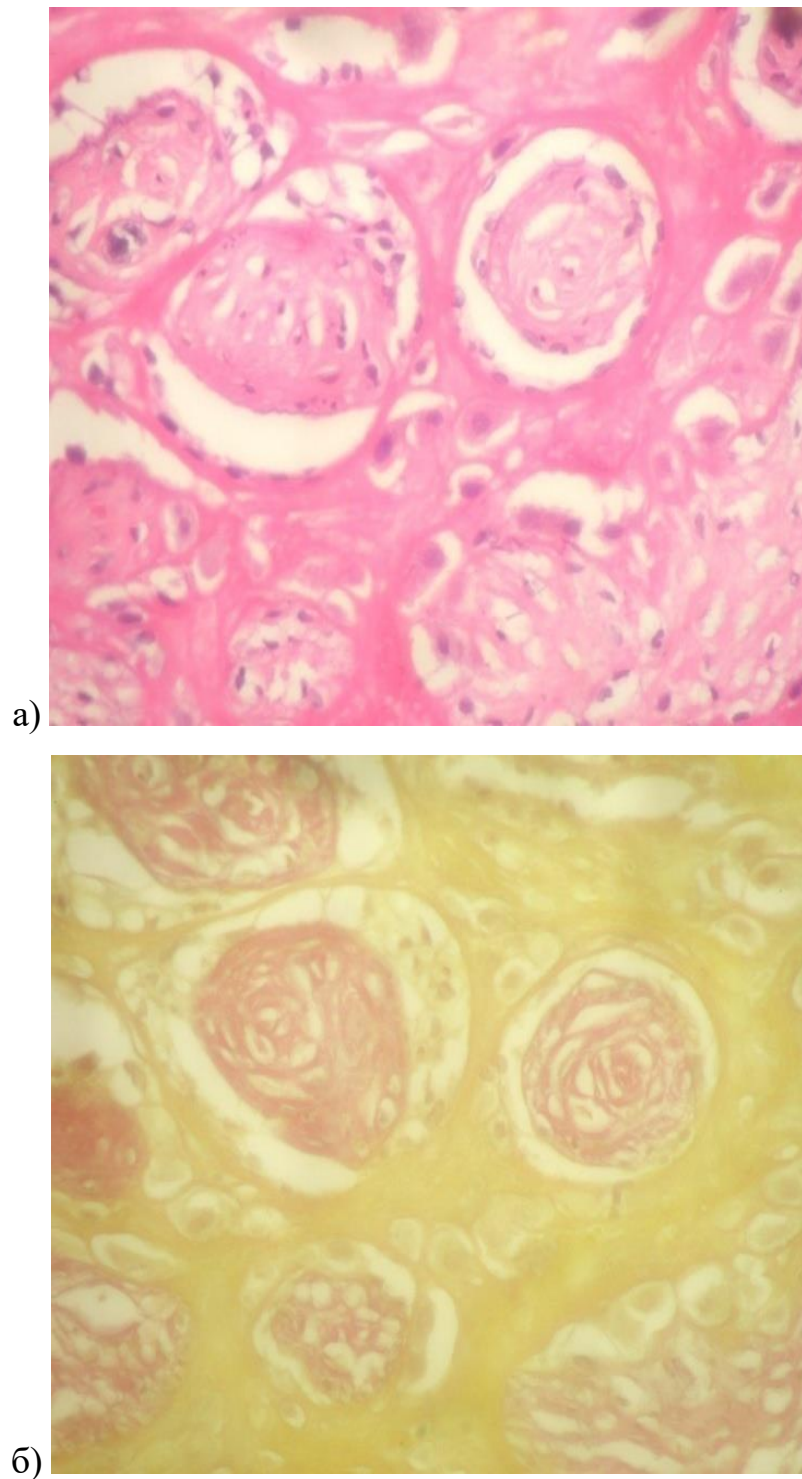


Рисунок 6.13 – Плацента. а), б) Замурованные в фибриноид ворсины со склерозом стромы, отсутствием кровотока и эндотелиальной выстилки в капиллярах.

Окраска а) гематоксилином и эозином, б) по Ван Гизону. а), б) $\times 400$

Во многих плацентах подгруппы ПА отмечалось сужение межворсинчатого русла из-за сближения резко полнокровных ворсин с расширенными капиллярами, соприкасающимися друг с другом, выраженным сдавлением стромы

терминальных ворсин и резко выраженных дистрофических изменений синцитиального покрова ворсин вплоть до участков некроза (Рисунок 6.14 (б)).

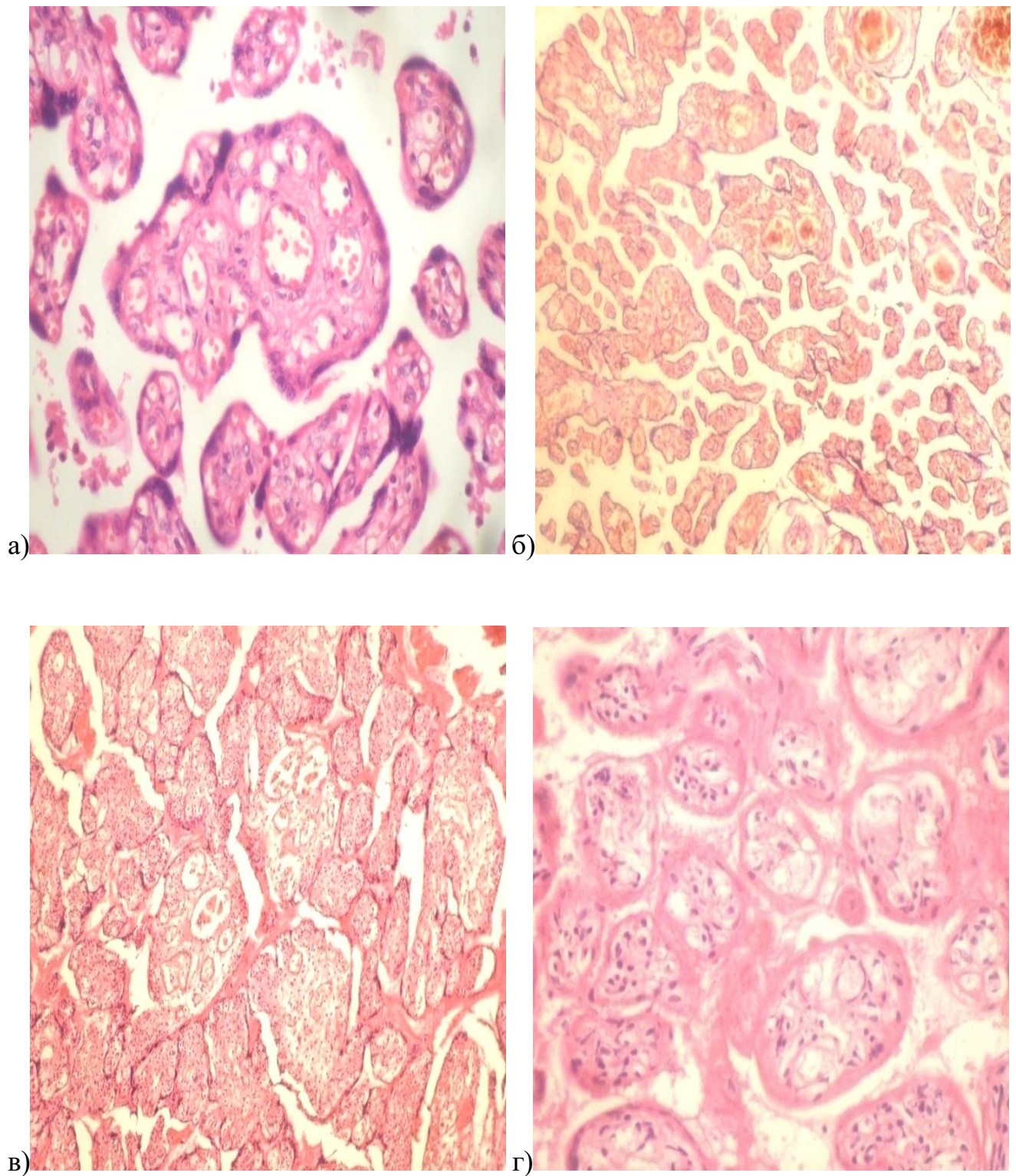


Рисунок 6.14 – Плацента. а) Гиперплазия капилляров ворсин, б) острый геморрагический инфаркт, в) и г) – этапы эволюции геморрагического инфаркта.

Окраска гематоксилином и эозином. а), г) $\times 400$; б), в) $\times 200$

В ряде случаев, в некоторых плацентах родильниц ПА подгруппы отмечались участки анемизации межворсинчатого пространства вследствие спазма приводящих артерий на фоне нормального венозного оттока, в других – обилие неизмененных эритроцитов в межворсинчатом русле.

В подгруппе ПВ преобладали геморрагические инфаркты с признаками эволюции, в зоне которых интервиллезная система заполнена тонкой сетью фибрина с небольшим количеством гемолизированных эритроцитов, сосудистая сеть стволовых и терминальных ворсин в этих плацентах характеризуется выраженной эктазией просветов сосудов, заполненных измененными эритроцитами в виде сплошной гомогенной массы (Рисунок 6.14 (в)).

В плацентах родильниц подгруппы ПС превалировали инфаркты с начальными признаками организации, центральная часть которых представлена ветвями некротизированных концевых ворсин, тромбами из нитей фибрина, окруженных тесно прижатыми друг к другу дегенеративными ворсинами, щелевидные пространства между ворсинами заполнены сетью тонких пластинок фибрина и гемолизированных эритроцитов (Рисунок 6.14 (г)). Их периферическая часть представлена бессосудистыми склерозированными ворсинами 2-го порядка, замурованными в фибриноид, по краям которого на поверхности ворсин выявляется большое количество синцитиальных почек.

В отличие от плацент родильниц с нормальным уровнем йодного обеспечения (группа контроля) у родильниц с исходным ЙД (группа сравнения) не выявлялись морфологические признаки острой плацентарной недостаточности (см. Таблица 6.10). В то же время, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, клинико-морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности у родильниц в подгруппах ПА, ПВ и ПС выявлялись статистически ($p < 0,05$) чаще в 6,6; 6,7 и 7,6 раза в сравнении с группой контроля, составив во ПА, ПВ и ПС подгруппах 33 ($78,6 \pm 6,3 \%$), 42 ($79,2 \pm 5,6 \%$) и 27 ($90,0 \pm 5,5 \%$) случаев.

В структуре хронической плацентарной недостаточности хроническая компенсированная плацентарная недостаточность регистрировалась в подгруппах

ПА и ПВ статистически чаще в 4,6 и 2,5 раза в сравнении с группой контроля, составив 13 ($30,1 \pm 7,1 \%$) и 9 ($17,0 \pm 5,2 \%$) случаев, $p < 0,05$. В подгруппе ПС хроническая компенсированная плацентарная недостаточность встречалась в 4 ($13,3 \pm 6,2 \%$) случаях, не имея статистической разницы с контрольной группой, $p > 0,05$.

В группе контроля не было выявлено ни одного случая хронической плацентарной недостаточности с острой декомпенсацией, тогда как в подгруппах ПА, ПВ и ПС она была зарегистрирована в 5 ($11,9 \pm 5,0 \%$), 12 ($22,6 \pm 5,7 \%$) и 8 ($26,7 \pm 8,1 \%$) случаях.

Частота хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в плацентах родильниц ПА, ПВ и ПС подгрупп была выше ($p < 0,05$) аналогичного показателю в группе контроля и составила 10 ($23,8 \pm 6,6 \%$), 12 ($22,6 \pm 5,7 \%$) и 8 ($26,7 \pm 8,1 \%$) случаев, т.е. чаще в 7,0; 6,7 и 7,9 раза в сравнении с контрольной группой.

Частота морфологических признаков декомпенсированной плацентарной недостаточности, не встречавшейся в плацентах родильниц группы контроля, составила 5 ($11,9 \pm 5,0 \%$), 9 ($17,0 \pm 5,2 \%$) и 7 ($23,3 \pm 7,7 \%$) случаев в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Подводя итог данному этапу исследования, следует отметить, что, несмотря на проводимую йодную дотацию с I триместра гестации и коррекцию нарушений функции щитовидной железы со II триместра гестации беременных с исходным йодным дефицитом (подгруппы ПА, ПВ и ПС), отмечается значительно большая, в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления на протяжении всего гестационного периода, частота осложнений гестации, родов, послеродового периода и перинатальных осложнений.

Зарегистрированы существенные структурные и гистологические изменения последов у родильниц группы сравнения, что подтверждает негативное влияние недостаточного йодного обеспечения в I триместре гестации.

Выявленные в процессе проведенного исследования особенности течения гестации, родов, послеродового периода, состояния новорожденных наряду с

особенностями гуморального гомеостаза, структурными и гистологическими изменениями последов у жительниц региона природного йодного дефицита позволили расширить представление о механизме развития гестационных и перинатальных осложнений на основе ранее неизученных его звеньев и разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты указанных осложнений.

ГЛАВА 7

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ,

ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ,

И ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА

К ИХ ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ

7.1. Установленные, ранее неизученные, звенья механизма развития гестационных и перинатальных осложнений

Исходя из имеющихся данных современной литературы [191; 192], при недостаточном обеспечении организма йодом первичными «мишенями» являются тиреоидная и сердечно-сосудистая системы, нарушения в которых влияют на состояние процессов липопероксидации и липидного спектра крови, вызывая нарушение системного равновесия организма.

Недостаток поступления йода в организм приводит к развитию тиреоидного дисбаланса, лежащего в основе патологических нарушений здоровья практически всех возрастных групп, а беременные являются наиболее уязвимой категорией в этом отношении. Проявления недостатка поступления йода в организм являются последствиями недостаточности тиреоидных гормонов [193; 194], что приводит к разворачиванию цепи последовательных приспособительных процессов. Длительный дефицит йода и гормонов ЩЖ в организме приводит к срыву механизмов адаптации и развитию йоддефицитных заболеваний [133; 134; 195].

В нашем исследовании установлено развитие дисфункции гипофизарно-тиреоидной системы у беременных на фоне ЙД, что сопоставимо с имеющимися данными литературы о гипотиреоидной патологии ЩЖ – развитие гипотироксемии, увеличение уровня ТТГ в I триместре гестации и развитие субклинического и / или манифестного гипотиреоза. У некоторых беременных несмотря на проводимую йодную дотацию с I триместра гестации не отмечалось нормализации функции ЩЖ.

Проведенное исследование подтвердило имеющиеся сведения о характере нарушений обмена липидов при гипотиреоидной дисфункции ЩЖ [234; 235; 240–242; 263]. Установлено развитие дислипидемии, которая проявлялась увеличением уровней ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, ИА с одновременным снижением уровня ЛПВП у беременных с ЙД в I триместре гестации, сохраняющейся на протяжении всего гестационного процесса. Выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями липидного обмена и уровнем свободного тироксина у беременных, имеющих исходный ЙД.

В I триместре гестации у беременных в группе А установлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня ТГ с уровнем fT_4 ($R = -0,283$; $p < 0,05$), а в группах В и С – показателя ХС с уровнем fT_4 ($R = -0,514$ и $R = -0,522$; $p < 0,05$). В группе С выявлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня ЛПВП с уровнем fT_4 ($R = +0,332$; $p < 0,05$).

В последние годы активно изучается состояние эндотелиальной функции в патогенезе многих заболеваний [271]. Отдельное внимание уделено роли эндотелия сосудов в патогенезе преэклампсии, плацентарной недостаточности и задержке развития плода [248; 256; 258; 259]. В проведенном исследовании доказано, что ЙД сопровождается не только нарушением функции гипофизарно-тиреоидной системы и липидного обмена, но и нарушением функции эндотелия сосудов, что не противоречит имеющимся современным сведениям [277; 278].

В I триместре гестации в группах А, В и С выявлена прямая корреляционная взаимосвязь интенсивности ВД с уровнем fT_4 ($R = +0,366$; $R = +0,443$ и $R = +0,425$; $p < 0,05$; соответственно). Таким образом, имеющиеся современные сведения литературы и полученные в ходе исследования данные свидетельствуют в пользу наличия причинно-следственной связи дислипидемии и ЭД с гипотиреоидной дисфункцией ЩЖ, что позволяет выделить дислипидемию и ЭД в качестве ведущих звеньев механизма развития гестационных и перинатальных осложнений при ЙД.

Доказано, что, несмотря на проводимую коррекцию йодного дефицита, который является основной причиной указанных метаболических отклонений,

нормализация гуморального гомеостаза у беременных не происходит вплоть до завершения гестационного процесса, что не противоречит современным сведениям литературы.

Имеются данные о том, что при ЙД беременность наступает и развивается на фоне нарушения функции желтого тела, сопровождаясь снижением продукции Пг; увеличением продукции Кр и андрогенов (ДГЭА-с) [198–201]. В проведенном исследовании установлено наличие гипопрогестеронемии в I триместре гестации у беременных с недостаточным йодным обеспечением.

Таким образом, на фоне несвоевременной коррекции йодного обеспечения развиваются гипотиреоидной дисфункция щитовидной железы (гипотироксемия), гипопрогестеронемия, повышение уровня кортизола с последующим развитием дислипидемии и нарушением функции эндотелия сосудов (Рисунок 7.1).

Гипопрогестеронемия и повышение уровня кортизола приводят к возникновению угрозы прерывания беременности, клинически сопровождающейся повышением тонуса миометрия. Дисфункция эндотелия сосудов, имеющаяся уже в I триместре гестации, приводит к нарушению первой волны инвазии трофобласта.

Неполноценная инвазия ворсин трофобласта в стенку матки приводит к нарушению гестационной перестройки спиральных артерий, сохранению мышечного слоя, неполной замене его фибриноидом. Отсутствие полноценной и, что самое главное, своевременной компенсации недостатка йода в организме во время гестации, одновременно с растущими потребностями материнского и плодового организмов в йоде и гормонах ЩЖ, приводят к нарушению второй волны инвазии трофобласта. Все это сопровождается сохранением способности спиральных артерий отвечать вазоконстрикцией на сосудосуживающие стимулы. Стойкая вазоконстрикция спиральных артерий является причиной локальной ишемии хориона и является пусковым механизмом развития ЭД в плацентарном комплексе. Вследствие указанных патологических процессов возникает плацентарная дисфункция, которая приводит к развитию гестационных и перинатальных осложнений (преэклампсия, плацентарная недостаточность,

преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода, дистресс плода), что не противоречит данным литературы.

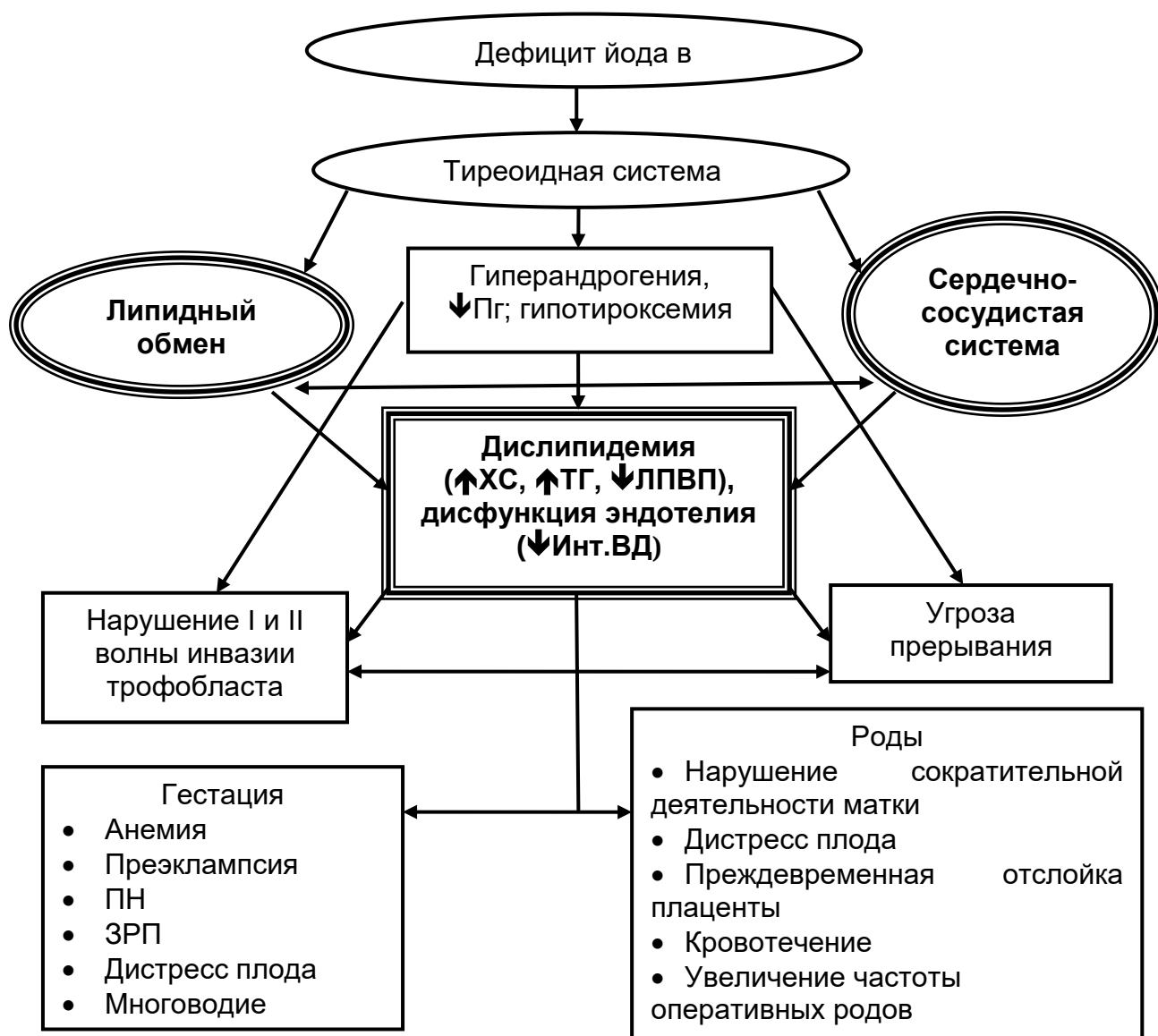


Рисунок 7.1 – Механизм развития гестационных и перинатальных осложнений на фоне йодного дефицита

Роды у беременных с ЙД осложняются нарушением сократительной деятельности матки, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, дистрессом плода, что приводит к увеличению частоты оперативных пособий и / или операций, увеличению кровопотери. В послеродовом периоде у родильниц возникает ряд осложнений – анемия, гнойно-септические заболевания.

Со стороны новорожденного отмечено увеличение частоты нарушений неонатальной и постнатальной адаптации, связанной с нарушением роста и дифференцировки структур головного мозга и других систем организма плода на фоне гипотироксемии, обусловленной недостатком поступления йода. По данным литературы у потомства от матерей с недостаточным потреблением йода во время беременности отмечено увеличение риска развития патологии щитовидной железы, увеличение частоты развития сахарного диабета 2 типа и гипертонической болезни во взрослом возрасте и, что самое важное, возможно снижение когнитивных способностей.

7.2. Обоснование дифференцированного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений

Йоддефицитные заболевания – это состояния, вызванные нехваткой йода в организме. Для их профилактики и устранения необходимо адекватное поступление данного микроэлемента в организм. Учитывая этот факт, всем беременным с ЙД, при отсутствии противопоказаний, была назначена дотация йода в виде йодида калия в суточной дозе 250 мкг на протяжении всего периода гестации, что явилось первым этапом мероприятий профилактики гестационных и перинатальных осложнений.

Несмотря на проводимую йодную дотацию, у ряда беременных при повторном изучении йодурии была выявлена экскреция йода с мочой менее 100 мкг/л, что не соответствует нормальным значениям.

Следующим этапом мероприятий по профилактике гестационных и перинатальных осложнений было назначение тироксина в индивидуально подобранных дозах беременным в подгруппах IB, IIB, IC и IIC на фоне продолжающегося приема калия йодида 250 мкг в сутки. Данные назначения сохранялись на протяжении всего последующего периода гестации и послеродового периода с обязательным контролем уровней ТТГ, fT₄ и fT₃, экскреции йода с мочой, функции эндотелия и липидного спектра крови во II и III

триместрах гестации. При выявлении отклонений, повторно проводилась консультация эндокринолога и коррекция терапии.

Противопоказаниями для назначения калия йодида являлись: гипертиреоз, токсическая аденома щитовидной железы, узловой зоб, герпетический дерматит Дюринга, повышенная чувствительность к йоду.

Кроме проведения дотации йода и заместительной гормональной терапии, беременным основной группы (подгруппы IA, IB и IC) была назначена метаболическая терапия с учетом выявленных ранее неизученных звеньев механизма развития гестационных и перинатальных осложнений, ключевыми из которых являются дислипидемия и эндотелиальная дисфункция сосудов.

Метаболическая терапия включала аргинина гидрохлорид и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [360].

Во II и III триместрах гестации назначался аргинина гидрохлорид в виде сиропа внутрь по 1,0 г (5,0 мл) каждые 6 часов в течение 21-х суток.

Аминокислота аргинин относится к разряду условно незаменимых, то есть частично синтезируемых в организме, но в количестве, не покрывающем суточной потребности для человека, что требует регулярного дополнительного поступления ее с пищей. Аргинин – важный протектор и регулятор внутриклеточных обменных процессов, оказывающий влияние на многие жизненно важные функции органов и тканей, защищающий их в критических ситуациях. Эта аминокислота оказывает антиоксидантное, цитопротекторное, антигипоксическое, дезинтоксикационное, антиастеническое и мембраностабилизирующее действие, участвует в реакциях образования энергетического субстрата.

Аргинин способствует повышению содержания в плазме крови гормона поджелудочной железы – инсулина, глюкагона, пролактина и соматотропина. Он играет определенную роль в образовании в организме полиаминов и аминокислоты пролина, включается в реакции деполяризации клеточных мембран, процессы фибринолиза и сперматогенеза.

Аргинин является основой для фермента NO-синтетазы, которая выступает в роли катализатора при синтезе оксида азота в клетках эндотелиальной оболочки сосудов. Повышенное образование NO ведет к дилатации периферических сосудов и снижению общего периферического сопротивления, что способствует снижению артериального давления и уменьшению кислородного голодания различных тканей, прежде всего миокардиальной. На этом фоне происходит активизация гуанилатциклазы и повышение количества циклического ГМФ (гуанизинмонофосфата) в эндотелиоцитах, снижение адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, синтеза адгезивных протеинов MCP-1 и VCAM-1, что способствует предотвращению образования атеросклеротических бляшек.

Аргинина гидрохлорид угнетает образование эндотелина – вещества, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие и являющегося стимулятором деления гладкомышечных клеток стенки сосудов. При приеме данного препарата повышается продукция Т-клеток вилочковой железы, снижается уровень глюкозы в крови и устраняется молочнокислый ацидоз, возникающий вследствие физической нагрузки, регулируется кислотно-щелочное равновесие. Аргинина гидрохлорид способствует обезвреживанию аммиака путем активизации его превращения в нетоксичную мочевины и ускорению ее выведения почками из организма. Он проявляет антиамнестическую и ноотропную активность, препятствует стрессовым изменениям нейромедиаторного обмена в ЦНС и повышает окислительное фосфорилирование некоторых белков.

Противопоказаниями для аргинина гидрохлорида являлись: повышенная чувствительность к лекарственному средству, аллергические реакции в анамнезе, тяжелые нарушения функции почек, гипохлоремический ацидоз, применение калийсберегающих диуретиков, инфаркт миокарда.

Одновременно с донатором оксида азота (аргинина гидрохлорид) на протяжении всего периода гестации беременным были назначены омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в рекомендуемых для беременных дозах (300 мг/сут.) с учетом развития дислипидемии и эндотелиальная дисфункция

сосудов, как основных звеньев механизма развития патогенеза гестационных и перинатальных осложнений при ЙД.

Омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, являются незаменимыми жирными кислотами, поскольку они не синтезируются в организме человека. Для беременных потребность в микронутриентах, в том числе и омега-3 ПНЖК, на 25 % выше, чем для небеременных женщин того же возраста. Согласно рекомендациям ВОЗ (1999, 2003), беременным и кормящим женщинам необходим ежедневный прием, как минимум, 300 мг омега-3 ПНЖК [361–365].

Основными функциями ПНЖК являются их участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтез эйкозаноидов (биологически активных веществ – тканевых гормонов): простаглицлинов (ПЦ), простаглицлинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и тромбосанов (ТК). Эти вещества играют активную роль в регуляции функций всего организма [366–367].

Гиполипидемическое действие омега-3 ПНЖК заключается в подавлении синтеза ЛПНП и ЛПОНП и стимуляции их экскреции с желчью. Введение омега-3 ПНЖК в терапию позволило повысить эффективность патогенетической коррекции, связанной с метаболизмом эйкозапентаеновой кислоты, обладающей спазмолитическими и антиагрегантными свойствами [368–370].

Важным механизмом действия омега-3 ПНЖК при невынашивании беременности является уменьшение воспаления через снижение синтеза простаноидов, тромбосанов и лейкотриенов [371]. Биотрансформации омега-3 ПНЖК в каскаде арахидоновой кислоты не только тормозят образование провоспалительных простаноидов, но и приводят к синтезу противовоспалительных и нейропротективных докозаноидов, включающих резолвины и нейропротекторы [372]. Резолвины способствуют снижению активности провоспалительных лимфоцитов и цитокинеза (процесса движения клеток) к очагам воспаления [373]. Являясь активными модуляторами воспаления, эти производные омега-3 ПНЖК тормозят инфильтрацию лейкоцитов, способствуют удалению микроорганизмов и апоптотирующих клеток, ускоряя,

тем самым, возвращение к нормальному тканевому гомеостазу. Омега-3 ПНЖК, способствуют снижению продукции простагландинов E (мощного утеротоника).

Общепризнано, что ключевым звеном патогенеза преэклампсии является эндотелиальная дисфункция. Преэклампсия это острый эндотелиоз, приводящий к нарушению реологических и коагуляционных свойства крови. В результате нарушения функции эндотелиальные клетки продуцируют большое количество прокоагулянтов, вазоконстрикторов, что приводит к изменению баланса между тромбогенными и тромборезистентными свойствами сосудистой стенки в сторону увеличения тромбогенного потенциала. Роль активаторов эндотелия могут выполнять различные субстанции, в том числе антиэндотелиальные антитела, молекулы адгезии, цитокины, липопротеиды низкой плотности, перекиси липидов. Механизм действия и обоснование терапевтического применения омега-3 ПНЖК при преэклампсии связан с их участием, в так называемом, каскаде арахидоновой кислоты (АК). Биотрансформация АК осуществляется посредством совокупности химических реакций, известных под названием «каскад арахидоновой кислоты». Высвобождение АК из клеточной мембраны с последующим метаболизмом происходит в ответ на самые различные факторы (стресс, гипоксия, катехоламины и др.). Именно в каскаде АК синтезируются все формы эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены), являющиеся индукторами общей воспалительной реакции организма. Омега-3 ПНЖК выступают в качестве метаболических конкурентов АК. При поступлении эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот с пищей они частично замещают АК в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов и других клеток. Конкуренция между АК и омега-3 ПНЖК на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне способствует торможению синтеза индукторов воспаления, снижению уровня тромбоксана A₂ – мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов. Одновременно с этим повышается концентрация тромбоксана A₃ – слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов. Образующийся из омега-3 ПНЖК простаглицлин-3 оказывает вазодилатирующий эффект и снижает

артериальное давление, что можно использовать в качестве патогенетической терапии преэклампсии [368; 369].

Плацентарная недостаточность – это патологический феномен, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущий к ее неспособности поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмом матери и плода. В развитии ПН основное значение имеет постепенное ухудшение децидуальной перфузии в результате снижения компенсаторно-приспособительных реакций плаценты в ответ на влияние патологических состояний материнского организма. Терапевтический эффект омега-3 ПНЖК при ПН связан с их влиянием на состояние системы эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов). Происходит нормализация состояния эндотелия, микроциркуляции, улучшаются реологические свойства крови.

С недостатком макро- и микронутриентов связан повышенный риск развития аномалий плода. Известно, что около 90 % негативных перинатальных исходов составляет именно патология ЦНС. Омега-3 ПНЖК являются одним из эссенциальных микронутриентов с ярко выраженным нейропротективным эффектом. Головной мозг на 60 % состоит из сбалансированных по составу липидов: 70 % составляют фосфолипиды и по 15 % – гликолипиды и холестерин. Этот баланс принципиально необходим для формирования всех отделов головного мозга и сетчатки глаза. Головной мозг плода весьма чувствителен к дисбалансу липидов. Пластичность мембран клеток головного мозга в значительной степени определяется присутствием в них омега-3 ПНЖК.

Биотрансформация омега-3 ПНЖК в каскаде АК приводит к синтезу нейропротекторов [374]. Последние образуются при возрастании окислительного стресса и обладают значительным противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротективным потенциалом [375]. Нейропротекторы играют особую роль в поддержке разрешения воспаления в нервной системе. Как известно, патология беременности сопровождается значительным повышением уровней

биохимических маркеров воспаления (фактор некроза опухоли, С-реактивный белок, иммуноглобулин Е, интерлейкин-1 и др.).

Следует подчеркнуть, что в процессе воспаления, параллельно с его активацией, идут процессы так называемого «разрешения» воспаления, которые требуют достаточной обеспеченности омега-3 ПНЖК. При недостатке омега-3 ПНЖК баланс «воспаление–разрешение» нарушается, как у матери, так и у плода. Нейропротекторы обладают противовоспалительным, антиамилоидогенным и антиапоптотическим эффектом [376].

Противопоказаниями для омега-3 ПНЖК являлись: индивидуальная непереносимость компонентов препарата омега-3, аллергические реакции на рыбу и морепродукты, геморрагический синдром, туберкулез, патология печени и почек, гипервитаминоз Д, хронические и острые заболевания желудочно-кишечного тракта

Суть дифференцированного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных йодным дефицитом, заключается в особенностях выбора лечебно-профилактической тактики от времени, когда данный комплекс мероприятий необходимо применять, наличия и степени выраженности нарушений функции гипофизарно-тиреоидной системы, которые выявляются объективными методами исследования – определение уровня ТТГ, fT_3 , fT_4 , расчета показателя отношения уровня fT_3 к уровню fT_4 (fT_3 / fT_4), АТ-ТПО и объема щитовидной железы по данным УЗИ с последующей консультацией эндокринолога:

1. В регионе природного йодного дефицита для женщин репродуктивного возраста показана массовая йодная профилактика путем применения в домохозяйстве йодированной соли на постоянной основе при условии отсутствия противопоказаний, определяемых эндокринологом.

2. Для женщин репродуктивного возраста, проживающих в регионе природного йодного дефицита и планирующих реализацию репродуктивных планов, обоснованным является проведение индивидуальной йодной профилактики йодидом калия в дозе 200 мкг в сутки после изучения структурно-

функциональных особенностей гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы, включающей определение уровня ТТГ, fT_3 , fT_4 , расчета показателя отношения уровня fT_3 к уровню fT_4 (fT_3 / fT_4), АТ-ТПО и объема щитовидной железы по данным УЗИ. Длительность прегравидарной индивидуальной йодной профилактики составляет не менее 4–6 месяцев.

3. С момента наступления беременности у женщин, имевших прегравидарную йодную профилактику, доза калия йодида увеличивается до 250 мкг в сутки и прием продолжается весь гестационный и лактационный период. Контроль функции гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы проводится периодически каждые 10–12 недель.

4. При наступлении беременности у женщин, не получавших в прегравидарном периоде индивидуальную йодную профилактику (калия йодид 200 мкг в сутки), показано проведение изучения структурно-функциональных особенностей гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы, включающей определение ТТГ, fT_3 , fT_4 , fT_3 / fT_4 , АТ-ТПО и объема щитовидной железы по данным УЗИ с последующей консультацией эндокринолога.

При отсутствии противопоказаний, по решению эндокринолога, всем беременным показано проведение индивидуальной йодной профилактики йодидом калия в дозе 250 мкг в сутки на протяжении гестационного и лактационного периодов.

При уровне йодурии менее 100 мкг/л необходима повторная консультация эндокринолога для возможной коррекции проводимой терапии с последующим контролем через 8–10 недель.

При уровне йодурии более 100 мкг/л, но менее 400 мкг/л, последующий контроль функции гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы проводится каждые 10–12 недель.

5. В случае выявления минимальной тиреоидной недостаточности ($fT_3 / fT_4 \geq 0,28$) и / или уровня ТТГ, превышающего рекомендуемый для I триместра гестации – 2,5 мМЕ/л, а также гипотиреоза, манифестного или субклинического, показана консультация эндокринолога и назначение

заместительной гормональной терапии левотироксином в дозах, рекомендуемых эндокринологом.

Последующий контроль функции гипофизарно-тиреоидной системы проводится через 8–10 недель. При необходимости, контроль осуществляется по показаниям, определяемым врачом эндокринологом или акушером-гинекологом.

6. Всем беременным, с впервые выявленным уровнем йодурии менее 100 мкг/л независимо от срока гестации и проводимой коррекции йодного дефицита и нарушений функции гипофизарно-тиреоидной системы, показано проведение метаболической терапии с включением донатора оксида азота (аргинина гидрохлорид в виде сиропа внутрь по 1,0 г (5,0 мл) каждые 6 часов в течение 21-х суток) и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (внутри по 300 мг в сутки).

Аргинина гидрохлорид рекомендуется принимать курсами в указанных дозах и продолжительности. Начало применения аргинина гидрохлорида определяется временем выявления йодурии соответствующей йодному дефициту (< 100 мкг/л), а в дальнейшем курс терапии повторяется через каждые 9–10 недель гестации.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты рекомендуется принимать в непрерывном режиме весь период гестации в указанной дозе.

При выявлении гестационных и / или перинатальных осложнений возможно использование аргинина гидрохлорид в качестве донатора оксида азота в лечебных целях. Раствор для инфузий аргинина гидрохлорид вводится внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту в первые 10–15 мин., затем скорость введения можно увеличивать до 30 капель в минуту. Суточная доза препарата – 100 мл раствора. Продолжительность курса терапии определяется лечащим врачом.

Таким образом, дифференцированный подход к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений у женщин с исходным ЙД включал:

1. Калия йодид 250 мкг/сутки на протяжении всего периода гестации и кормления грудью, который получали все беременные с йодурией менее 100 мкг/л.

2. Заместительная гормональная терапия (левотироксин) в индивидуально подобранных эндокринологом дозах, которую получали беременные в подгруппах IB и IB, IC и IC после повторного обследования через 8–10 недель и установления йодурии менее 100 мкг/л.

3. Метаболическая терапия, которую получали беременные IA, IB и IC подгрупп:

- аргинина гидрохлорид в виде сиропа внутрь по 1,0 г (5,0 мл) каждые 6 часов в течение 21-х суток в через каждые 9–10 недель гестации;
- омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты внутрь по 300 мг в сутки на протяжении всего периода гестации.

Эффективность примененного дифференцированного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита, представлена в следующем разделе.

ГЛАВА 8

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ЙОДНЫМ ДЕФИЦИТОМ

8.1. Эффективность влияния комплекса мероприятий на показатели гомеостаза

Для оценки эффективности применения разработанного метода дифференцированной профилактики гестационных и перинатальных осложнений проведен сравнительный анализ его влияния на динамику некоторых показателей гомеостаза, анализ течения гестационного процесса, родов, послеродового периода, а также состояние новорожденных у женщин с исходным (в I триместре гестации) йодным дефицитом.

Учитывая особенности механизма развития гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных ЙД, проведено изучение некоторых показателей гомеостаза, отражающих основные его звенья, анализ которых лежит в основе оценки эффективности разработанного нами метода лечебно-профилактических мероприятий.

Необходимо напомнить, что дифференцированная профилактика гестационных и перинатальных осложнений у беременных с ЙД была начата со II триместра гестации. С I триместра гестации все беременные, при установлении наличия йодного дефицита, начали получать дотацию йода в виде йодида калия в дозе 250 мкг в сутки на протяжении всего гестационного периода. Со II триместра гестации беременные с уровнем экскреции йода с мочой менее 100 мкг/л, минимальной тиреоидной недостаточностью ($fT_3/fT_4 \geq 0,28$) и уровнем $TTG \geq 2,5$ мМЕ/л (беременные в подгруппах IB, IC, IIB и IIC) кроме калия йодида

получали заместительную гормональную терапию (левотироксин) в индивидуально подобранных эндокринологом дозах.

Кроме того, в комплексе лечебно-профилактических мер, беременные основной – I группы (подгруппы IA, IB и IC) – получали метаболическую терапию с целью воздействия на основные звенья механизма развития гестационных и перинатальных осложнений.

В тоже время, беременные группы сравнения (подгруппы IIА, IIВ и IIС), лечение и профилактику гестационных и перинатальных осложнений получали в соответствии с имеющимися унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи МЗ ДНР («Нормальные роды», «Кесарево сечение», «Невынашивание беременности», «Дистресс плода во время беременности и во время родов», «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия / Эклампсия и их осложнения», «Индукцированные роды», «Переношенная беременность», «Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей», «Акушерские кровотечения», «Травматизм в родах», «Септические осложнения в родах».

8.1.1. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы

Следует указать, что у беременных основной – I группы (подгруппы IA, IB и IC) – ко II триместру гестации сохранялся йодный дефицит, аналогично беременным группы сравнения. При этом не имелось статистически значимой ($p > 0,05$) разницы уровня йодурии между беременными (основной) I и II групп, при сохранении разницы с группой контроля, $p < 0,05$ (Таблица 8.1).

Так, медиана йодурии у беременных в подгруппах IA, IB и IC во II триместре гестации, не отличаясь от показателей группы сравнения, составила соответственно 57,29 (51,30–64,45), 56,31 (47,15–65,46) и 57,57 (47,22–66,13) мкг/л, что соответствовало ЙД легкой степени тяжести во всех подгруппах.

Анализ минимальных показателей йодурии в представленных подгруппах не показал наличия беременных с ЙД тяжелой степени.

Таблица 8.1 – Динамика уровня йодурии у обследованных беременных (мкг/л)

Группа	Триместр	Показатель		
		$M \pm m$	Me (25%–75%)	min / max
IA n = 41	II	$58,77 \pm 1,16^K$	57,29 51,30 – 64,45	50,54 / 78,61
	III	$**182,85 \pm 4,11^*$	186,14 158,29 – 204,45	133,53 / 220,50
IIA n = 42	II	$58,77 \pm 1,36^K$	58,96 50,86 – 65,74	43,78 / 72,18
	III	$**121,43 \pm 3,65^K$	119,17 106,24 – 128,39	89,20 / 192,4
IB n = 54	II	$57,11 \pm 1,53^K$	56,31 47,15 – 65,46	40,86 / 78,52
	III	$**184,73 \pm 5,82^*$	184,14 146,94 – 214,87	118,66 / 267,84
IIB n = 53	II	$50,70 \pm 1,50^K$	52,00 39,30 – 60,20	33,40 / 69,40
	III	$**123,00 \pm 3,68^K$	115,40 100,40 – 148,40	83,60 / 184,20
IC n = 29	II	$58,00 \pm 1,98^K$	57,57 47,22 – 66,13	40,33 / 73,90
	III	$**153,00 \pm 4,50^{K*}$	154,14 130,19 – 173,87	123,47 / 192,89
IIC n = 30	II	$44,91 \pm 2,27^K$	44,35 34,89 – 55,91	26,01 / 62,61
	III	$**100,44 \pm 6,48^K$	111,00 56,18 – 130,71	50,64 / 139,11
K n = 59	II	$158,00 \pm 3,67$	158,30 132,58 – 180,71	113,05 / 203,44
	III	$**193,00 \pm 6,09$	192,76 156,07 – 227,06	102,37 / 273,8
Примечания.				
1. * – различия статистически значимы в сравнении с показателями подгрупп IA и IIA, IB и IIB, IC и IIC, $p < 0,05$.				
2. ** – различия статистически значимы в сравнении со II триместром, $p < 0,05$.				
3. ^K – различия статистически значимы в сравнении с группой K, $p < 0,05$.				

При анализе средних значений уровня йодурии у беременных основной группы не установлено различий с аналогичным показателем группы сравнения и их уровень составил $58,77 \pm 1,16$; $57,11 \pm 1,53$ и $58,00 \pm 1,98$ мкг/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

К III триместру гестации уровень йодурии у беременных основной группы статистически значимо ($p < 0,05$) вырос в сравнении со II триместром, приблизившись к показателям группы контроля, составив $182,85 \pm 4,10$; $184,73 \pm 5,82$ и $153,00 \pm 4,5$ мкг/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Различия уровня йодурии в представленных подгруппах также имели статистическое различие в сравнении с показателями подгрупп IIA, IIB и IIC, а в подгруппе IC различия носили значимый характер и в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. Уровень йодурии у беременных в подгруппах IA, IB и IC превышал данный показатель беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC в 1,5 раза для всех подгрупп. Во всех случаях медиана йодурии у беременных основной группы превышала 100 мкг/л аналогично группе контроля и группе сравнения, что подтверждает устранение недостатка йода в организме к окончанию гестационного процесса и эффективность проводимой йодной дотации.

Анализ минимальных значений йодурии у беременных основной группы в III триместре гестации также не выявил беременных с уровнем экскреции йода с мочой менее 100 мкг/л в отличие от группы сравнения, что подтверждает высокую эффективность проводимой терапии.

При анализе уровня ТТГ (Рисунок 8.1) во II триместре гестации у беременных с исходным ЙД (подгруппы IA, IB и IC) было выявлено наличие статистически значимой разницы ($p < 0,05$) между подгруппами беременных основной группы и группы сравнения и его уровень составил $1,62 \pm 0,05$; $1,59 \pm 0,05$ и $2,05 \pm 0,13$ мМЕ/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Разница с группой контроля имела в подгруппе IC, $p < 0,05$. Различия уровня ТТГ у беременных основной группы и группы сравнения в этом триместре гестации носили разнонаправленный характер, что обусловлено сохраняющимся йодным дефицитом и дисфункцией ЩЖ у беременных основной группы.

Уровень ТТГ в подгруппе IA и IB практически не отличался от группы контроля, а в IC его уровень оказался выше, чем в группе контроля в 1,6 раза.

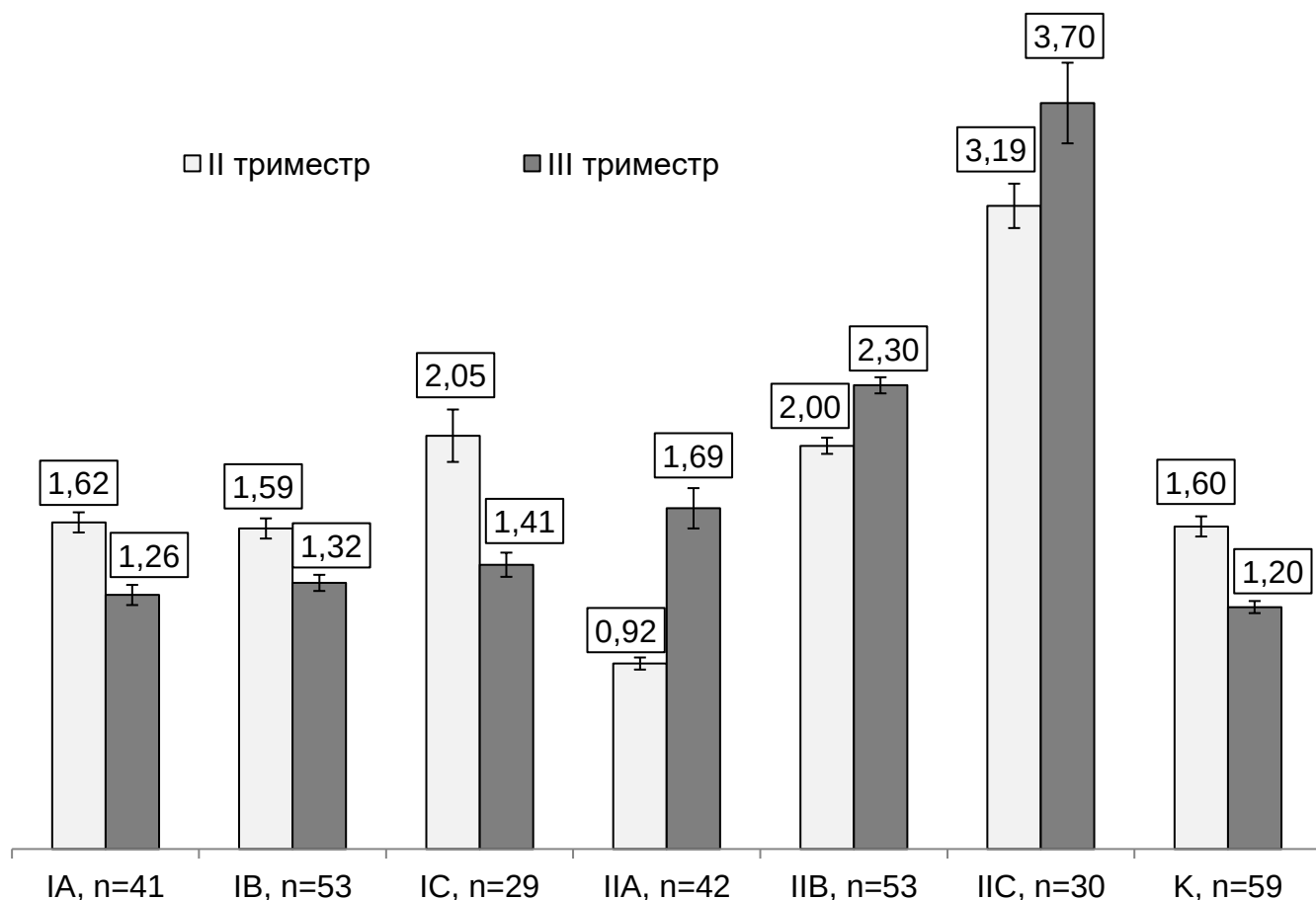


Рисунок 8.1 – Динамика уровня тиреотропного гормона у обследованных беременных (мМЕ/л)

К III триместру гестации уровень ТТГ у беременных основной группы статистически значимо ($p < 0,05$) изменился в сравнении со II триместром и его уровнем во II группе, а различия в сравнении с группой контроля были значимы у беременных в подгруппах IB и IC.

Таким образом, уровень ТТГ в подгруппах IA, IB и IC, превышая его уровень в группе контроля в 1,1; 1,1 и 1,2 раза, но все же был значимо меньше ($p < 0,05$), в сравнении с беременными II группы (IIA, IIB и IIC) в 1,5; 1,7 и 2,6 раза, составив $1,26 \pm 0,05$; $1,32 \pm 0,04$ и $1,41 \pm 0,06$ мМЕ/л, соответственно. Данная тенденция изменений гипоталамической стимуляции тиреоидной системы у беременных

основной группы может отражать нормализацию функции гипоталамико-тиреоидной системы в условиях адекватного обеспечения организма беременных йодом и проводимой метаболической терапии.

Несмотря на отсутствие рекомендованных референтных значений уровня ТТГ у беременных в III триместре гестации, при сопоставлении полученных нами данных по анализу уровня его минимальных и максимальных значений, все беременные основной группы имели эутиреоидный статус к III триместру гестации. Минимальные и максимальные уровни ТТГ в III триместре гестации в подгруппах IA, IB и IC составили 0,73 / 1,75; 0,93 / 2,88 и 0,95 / 1,98 мМЕ/л, соответственно. По данному показателю отличие имелось лишь у беременных IC подгруппы со IC подгруппой, т.к. у беременных IC подгруппы максимальный уровень превышал нормальный референтный уровень и составил 5,6 мМЕ/л.

Аналогично беременным группы сравнения у беременных основной группы ко II триместру гестации сохранялась дисфункция ЩЖ, проявляющаяся гипотироксемией, о чем свидетельствует уровень fT_4 (Рисунок 8.2). Это характеризовалось статистически значимо ($p < 0,05$) меньшим (в 1,2; 1,3 и 1,2 раза) уровнем fT_4 у беременных в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с их уровнем в группе контроля, соответственно. При этом уровень fT_4 составил $14,73 \pm 0,35$; $14,20 \pm 0,26$ и $14,87 \pm 0,50$ пмоль/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

В то же время во II триместре гестации было выявлено 4 (9,8 %), 11 (20,4 %) и 7 (24,1 %) беременных с уровнем fT_4 менее минимального референтного (11,5 пмоль/л) значения, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Данное явление было расценено, как проявление манифестного гипотиреоза во время гестации и потребовало повторной консультации эндокринолога и коррекции проводимой терапии.

К III триместру гестации уровень fT_4 у беременных в подгруппах IA, IB и IC статистически значимо ($p < 0,05$) вырос в сравнении со II триместром и значимо отличался от показателя беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC. Статистические различия с группой контроля имелись лишь у беременных IB подгруппы.

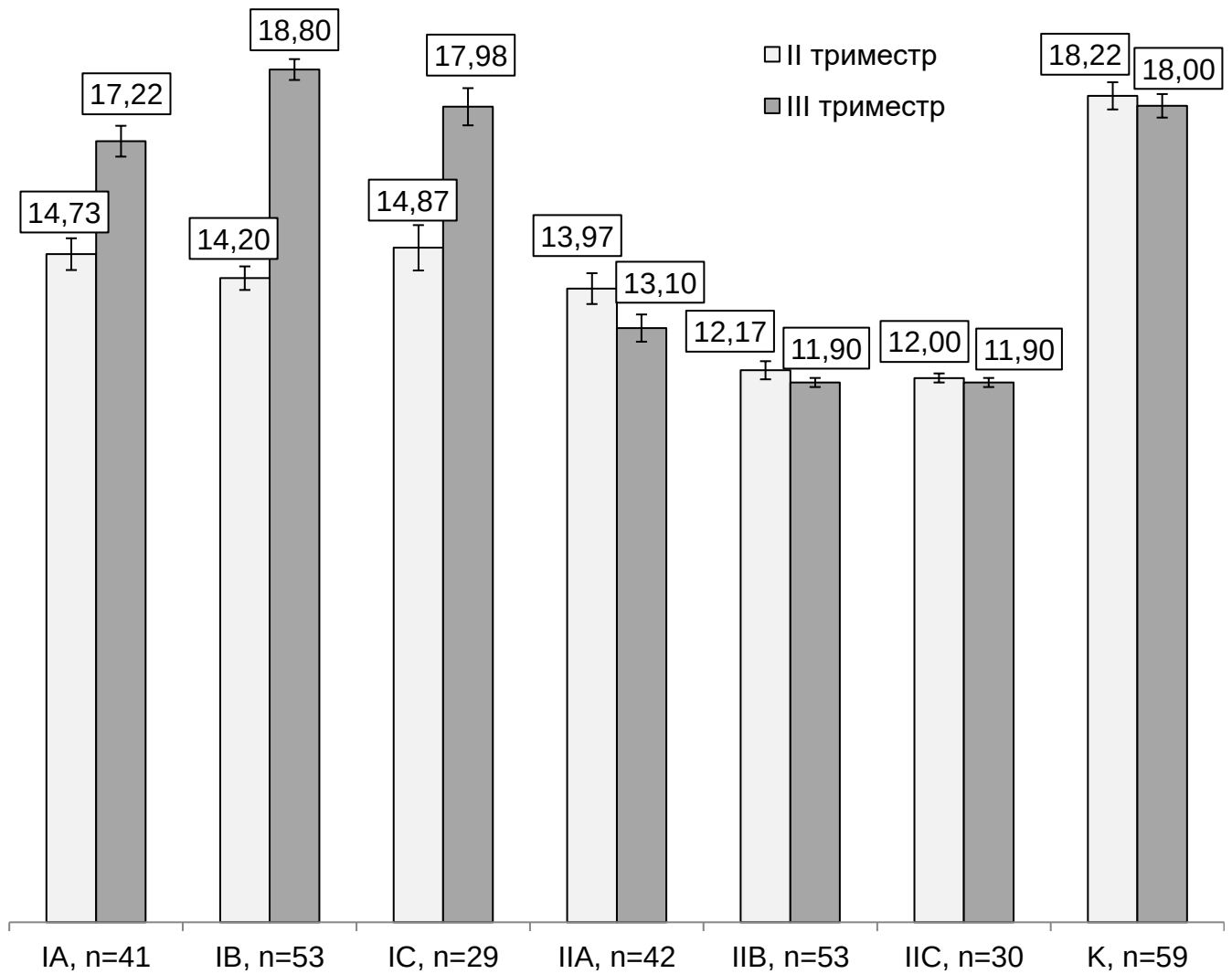


Рисунок 8.2 – Динамика уровня свободного тироксина у обследованных беременных (пмоль/л)

Таким образом, к окончанию гестации уровень fT_4 , приблизившись к показателю группы контроля и составив $17,22 \pm 0,34$; $18,80 \pm 0,23$ и $17,98 \pm 0,41$ пмоль/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC, был больше его уровня в подгруппах IIA, IIB и IIC в 1,3; 1,6 и 1,5 раза, соответственно. Следует отметить, что беременных с уровнем fT_4 менее 11,5 пмоль/л в подгруппах IA, IB и IC так же, как и в группе контроля, в III триместре гестации не выявлено, что также отражает эффективность проводимой терапии.

Во II триместре гестации уровень fT_3 у беременных основной группы имел разнонаправленные отклонения от показателей сравниваемых группы (Рисунок 8.3).

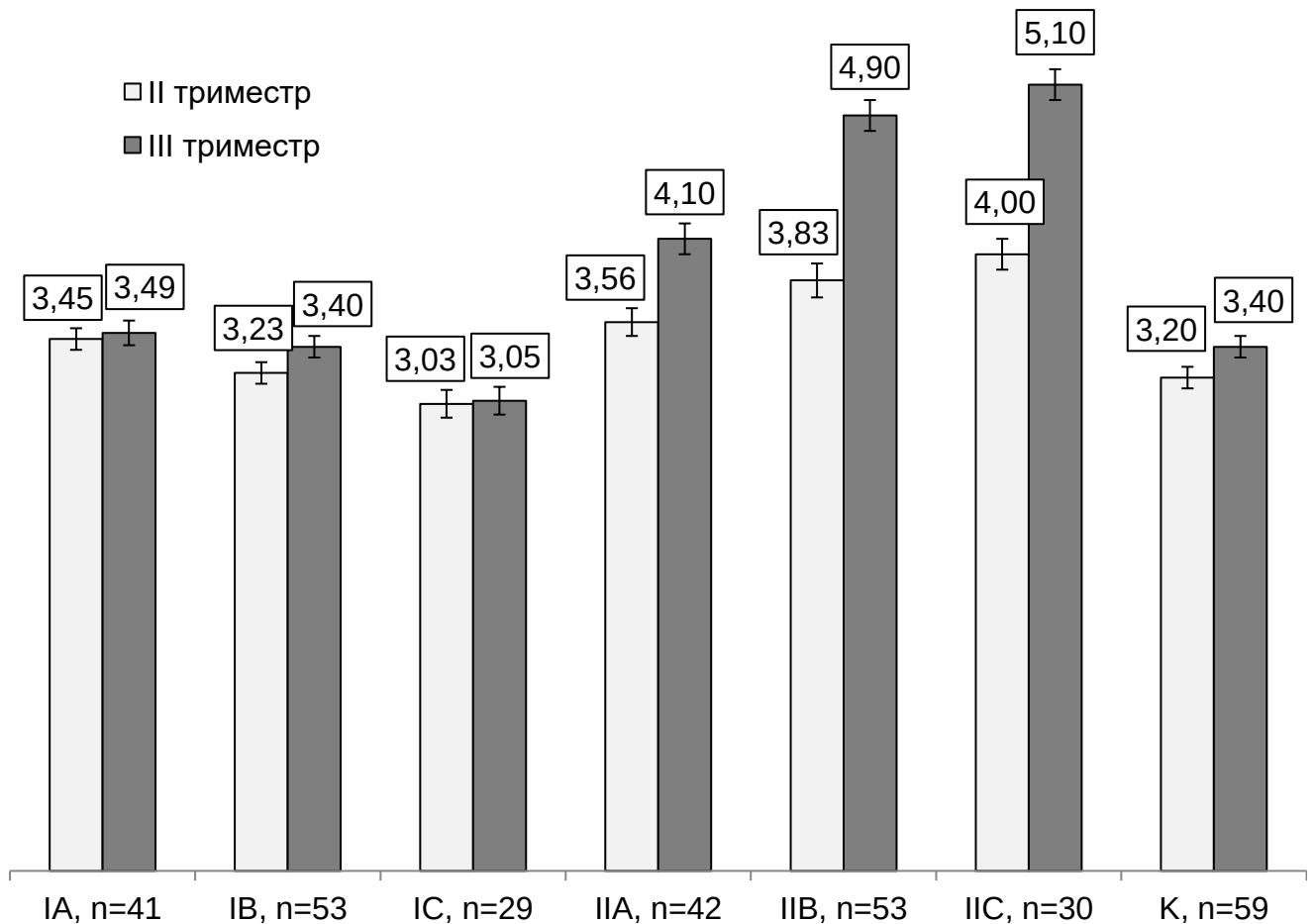


Рисунок 8.3 – Динамика уровня свободного трийодтиронина у обследованных беременных (пмоль/л)

У беременных IA подгруппы уровень fT_3 был статистически ($p < 0,05$) выше в сравнении с группой контроля в 1,1 раза, составив $3,45 \pm 0,07$ пмоль/л, и не отличался от подгруппы IIA. В подгруппах IB и IC уровень fT_3 , не имея статистически значимой ($p > 0,05$) разницы с группой контроля, статистически значимо отличался от его уровня в подгруппах IIB и IIC. Так, отмечен более низкий уровень fT_3 у беременных в подгруппах IB и IC в 1,2 и 1,3 раза в сравнении

с подгруппами IIВ и IIС, составив $3,23 \pm 0,07$ и $3,03 \pm 0,09$ пмоль/л, соответственно в подгруппах IB и IC.

К III триместру гестации уровень fT_3 у беременных в подгруппах IA, IB и IC, приблизившись к его уровню группы контроля ($p > 0,05$), имел статистически меньшие в 1,2; 1,4 и 1,7 раза ($p < 0,05$) показатели в сравнении с подгруппами IIA, IIВ и IIС, составив $3,49 \pm 0,08$; $3,40 \pm 0,07$ и $3,05 \pm 0,09$ пмоль/л, соответственно.

При анализе уровня отношения свободного трийодтиронина к уровню свободного тироксина во II триместре гестации установлено (Рисунок 8.4), что у беременных в IA, IB и IC подгрупп его уровень, составив $0,24 \pm 0,01$; $0,23 \pm 0,01$ и $0,21 \pm 0,01$ у.ед., превысил данный показатель у беременных группы контроля в 1,3; 1,3 и 1,2 раза, соответственно, $p < 0,05$.

Для беременных в подгруппах IB и IC статистически значимое ($p < 0,05$) различие имелось и в сравнении с подгруппами IIВ и IIС.

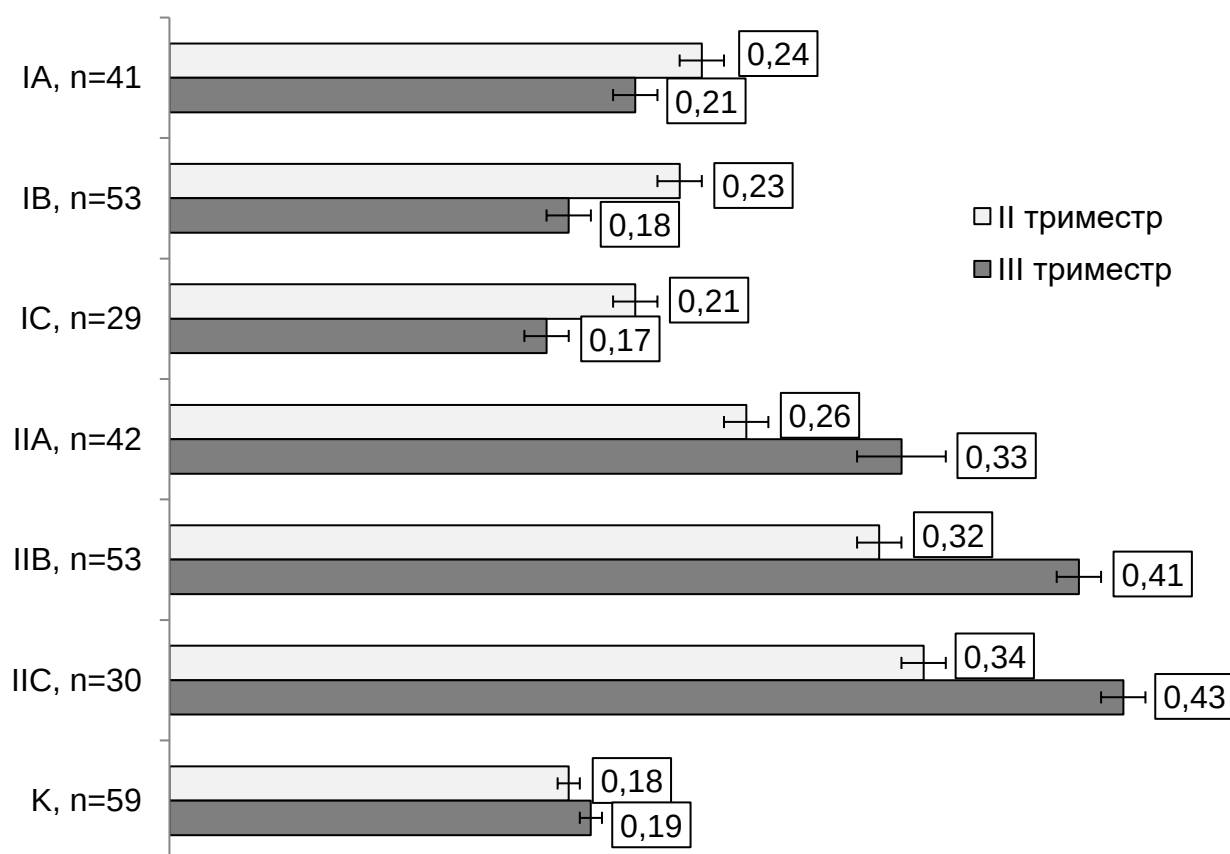


Рисунок 8.4 – Динамика показателя отношения уровня свободного трийодтиронина к уровню свободного тироксина у обследованных беременных (у.ед.)

К III триместру гестации у беременных IA, IB и IC подгрупп отмечено статистически значимое ($p < 0,05$), в сравнении со II триместром, снижение уровня данного отношения до $0,21 \pm 0,01$; $0,18 \pm 0,01$ и $0,17 \pm 0,01$ у.ед., соответственно. При этом не установлено его различий с группой контроля, но выявлена статистически значимо ($p < 0,05$) меньшая (в 1,6; 2,3 и 2,5 раза) его величина в сравнении с показателем подгрупп IIA, IIB и IIC, соответственно.

В целом, к III триместру гестации на фоне проводимой йодной дотации и метаболической терапии частота выявления беременных с явлениями минимальной тиреоидной недостаточности у беременных основной группы снизилась и в подгруппах IA и IB составила 2 (4,9 %) и 1 (1,9 %) случай, соответственно, что было меньше в 7,8 и 50,6 раза в сравнении с подгруппами IIA и IIB. В подгруппе IC минимальная тиреоидная недостаточность в III триместре гестации не регистрировалась.

В процессе гестации отмечался увеличение объема ЩЖ, что отражает физиологические механизмы стимуляции тиреоидной системы во время беременности (Рисунок 8.5). Объем ЩЖ по данным ультразвукового исследования составил $8,61 \pm 0,24$; $7,99 \pm 0,17$ и $10,00 \pm 0,32$ см³ во II триместре гестации, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

Таким образом, в подгруппах IA, IB и IC он оказался статистически ($p < 0,05$) меньше в 1,4; 1,6 и 1,4 раза в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно, а у беременных в подгруппах IA и IC больше в сравнении с группой контроля.

К III триместру гестации у беременных в подгруппах IB и IC отмечается статистически значимый рост объема ЩЖ в сравнении со II триместром, $p < 0,05$. В III триместре гестации различия объема ЩЖ в подгруппах IA, IB и IC с группой контроля не выявлены, а в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC он оказался меньше в 1,8; 1,9 и 2,0 раза и составил $9,03 \pm 0,20$; $9,10 \pm 0,25$ и $9,08 \pm 0,25$ см³, $p < 0,05$. Следует отметить, что к III триместру гестации лишь у одной беременной в подгруппе IB объем ЩЖ превысил допустимый уровень в 18,00 см³.

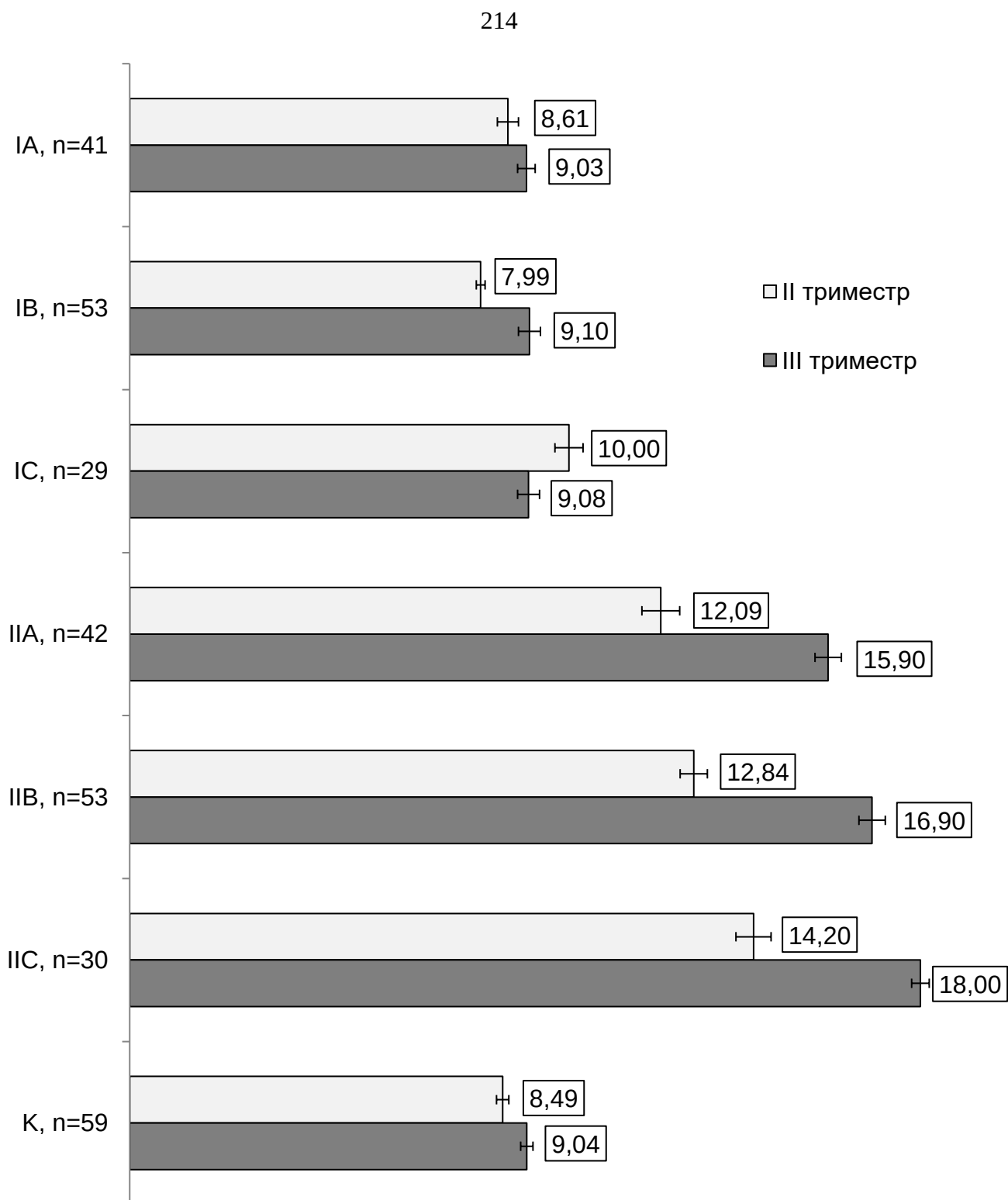


Рисунок 8.5 – Динамика объема щитовидной железы
у обследованных беременных (см³)

На фоне применения разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных основной группы в течение гестации не было отмечено увеличения частоты выявления АТ-ТПО и роста их уровня, превышающего физиологические пределы (Рисунок 8.6).

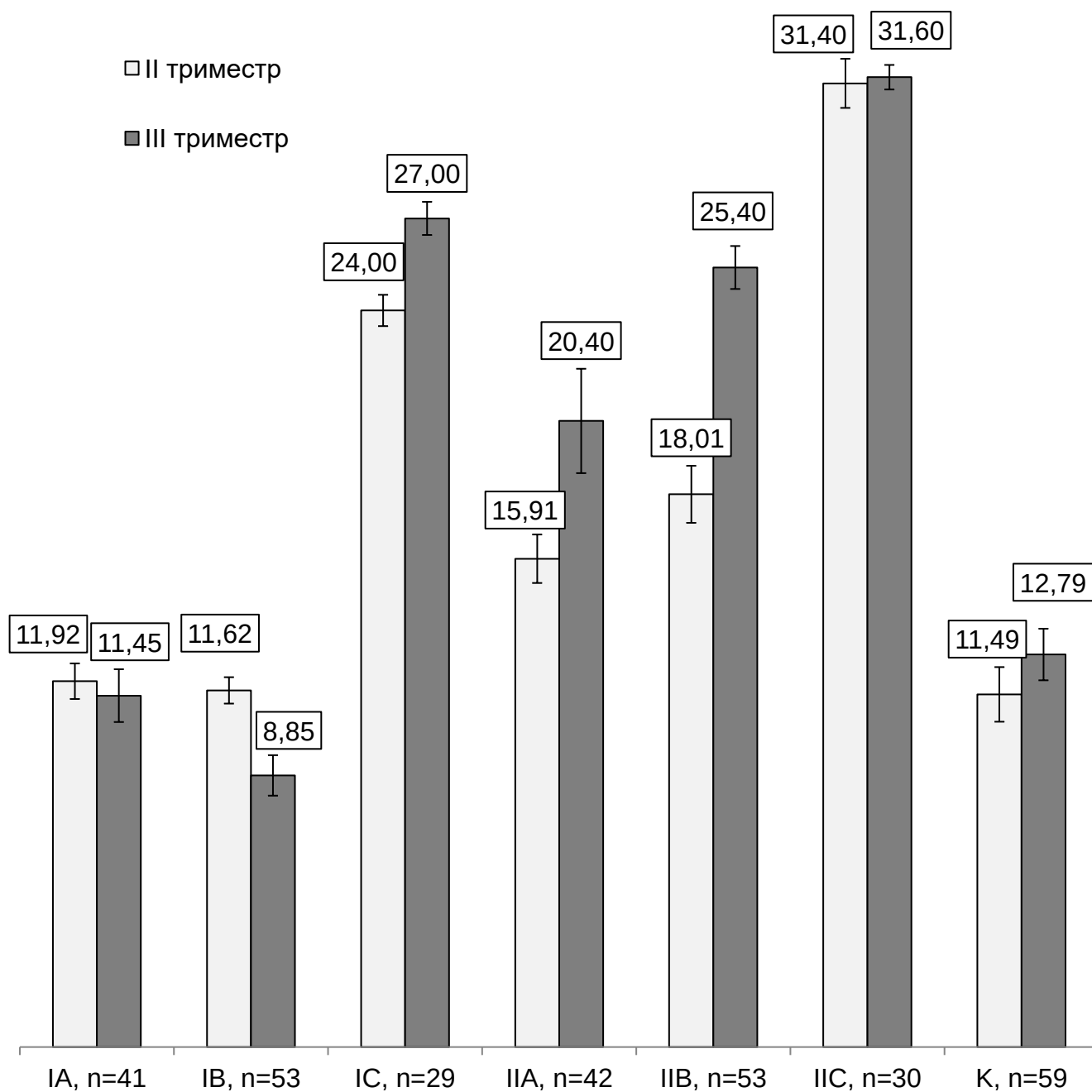


Рисунок 8.6 – Динамика уровня антител к тиреопероксидазе у обследованных беременных (МЕ/мл)

Это подтверждает имеющиеся данные литературы об отсутствии влияния йодной дотации на уровень АТ-ТПО.

Так, по данным исследования, уровень АТ-ТПО во II триместре гестации у беременных в подгруппах IA, IB и IC, составив $11,92 \pm 0,58$; $11,62 \pm 0,43$ и

$24,0 \pm 0,51$ МЕ/мл, был статистически значимо ($p < 0,05$) меньшим в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС, соответственно, но большим в сравнении с группой контроля. Различия с группой контроля имели значимый характер для подгруппы IIС, $p < 0,05$.

К III триместру гестации в подгруппах IA и IB отмечено снижение уровня АТ-ТПО, а в подгруппе IC – его рост, составив $11,45 \pm 0,86$; $8,85 \pm 0,66$ и $27,0 \pm 0,54$ МЕ/мл, соответственно. Для подгрупп IB и IC данные изменения носили статистически значимый характер, $p < 0,05$. И если в сравнении с группой контроля разница была значимой для подгрупп IB и IC то, в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС, разница была значима для всех подгрупп (IA, IB и IC) основной группы, $p < 0,05$.

Данный факт подтверждает эффективность проводимой метаболической терапии и свидетельствует о том, что к III триместру гестации, на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий у беременных основной группы (в подгруппах IA, IB и IC), был компенсирован не только йодный дефицит, но и дисфункция ЩЖ.

8.1.2. Состояние липидного обмена

При анализе показателей липидного гомеостаза было установлено, что ко II триместру гестации у беременных основной группы (подгруппы IA, IB и IC), несмотря на проводимую с I триместра йодную дотацию (калия йодид 250 мкг/сутки), сохранялась дислипидемия.

К этому периоду (II триместр гестации) уровень ХС у беременных в подгруппах IA, IB и IC, превысил ($p < 0,05$) его уровень у беременных группы контроля в 1,1; 1,1 и 1,2 раза и составил $4,95 \pm 0,12$; $5,02 \pm 0,1$ и $5,34 \pm 0,16$ ммоль/л (Рисунок 8.7), соответственно. В сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС уровень ХС в подгруппах IA, IB и IC также был выше. При этом, для подгрупп IA и IC данные различия имели статистически значимый характер, $p < 0,05$.

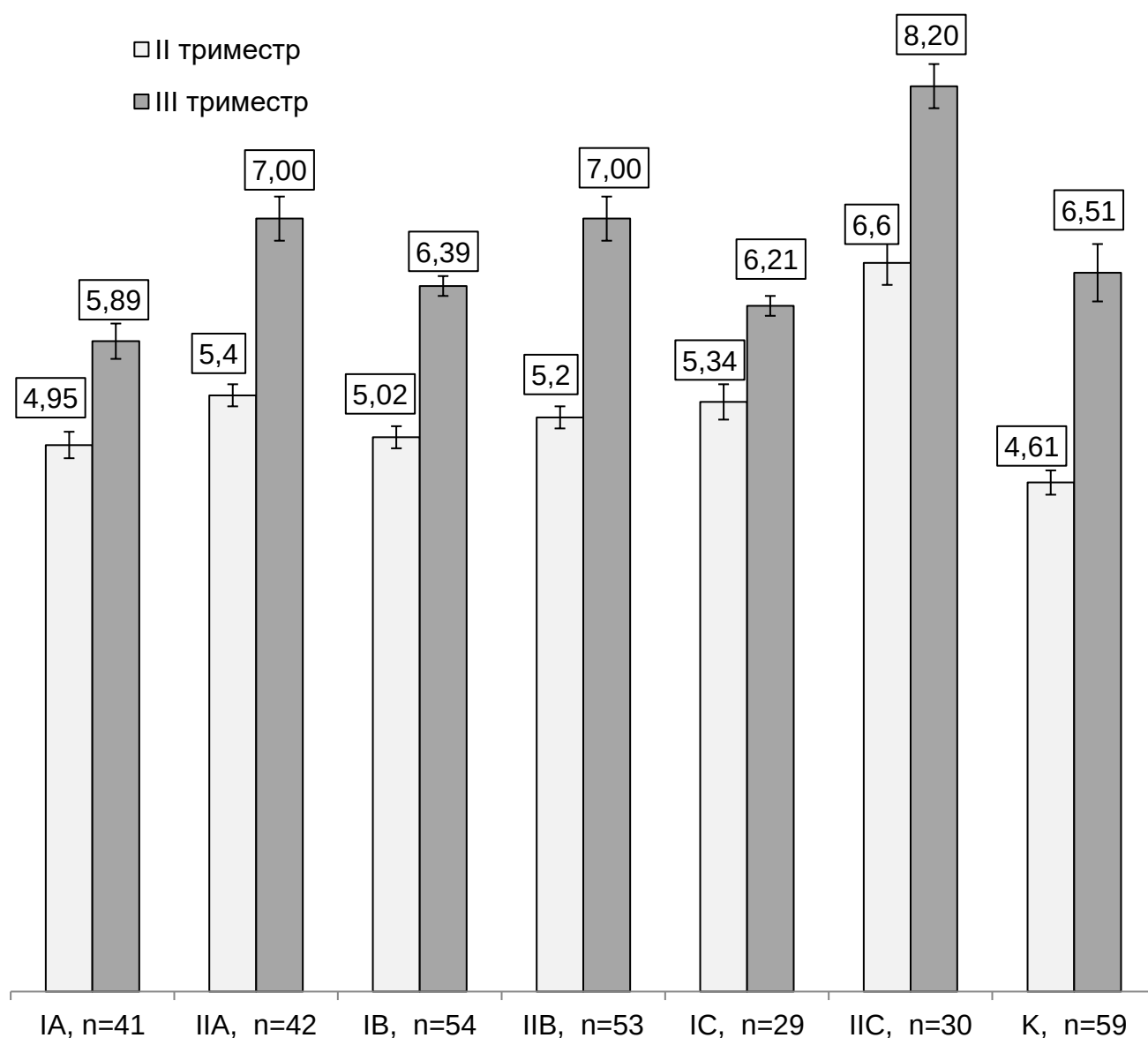


Рисунок 8.7 – Уровень холестерина у обследованных беременных в динамике гестации (ммоль/л)

К III триместру гестации у беременных в подгруппах IA, IB и IC, аналогично группе контроля, происходило статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня ХС, который составил $5,89 \pm 0,16$; $6,39 \pm 0,09$ и $6,21 \pm 0,09$ ммоль/л, соответственно. К окончанию гестации уровень ХС у беременных в подгруппах IA, IB и IC оказался ниже в сравнении с группой контроля и беременными в подгруппах IIA, IIB и IIC, соответственно. Статистически значимыми различия были выявлены при сопоставлении уровня ХС между подгруппами IA, IB, IC и IIA,

ПВ, ПС, соответственно, а для подгруппы IA и в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. Так уровень ХС у беременных в подгруппах IA, IB и IC был в 1,2; 1,1 и 1,3 раза меньше его уровня у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС, соответственно. Следовательно, к окончанию гестации, на фоне проводимой метаболической терапии у беременных основной группы, была устранена гиперхолестеринемия.

Уровень ТГ (Рисунок 8.8) во II триместре гестации у беременных основной группы статистически значимо превышал его уровень в группе контроля, аналогично подгруппам ПВ и ПС, $p < 0,05$.

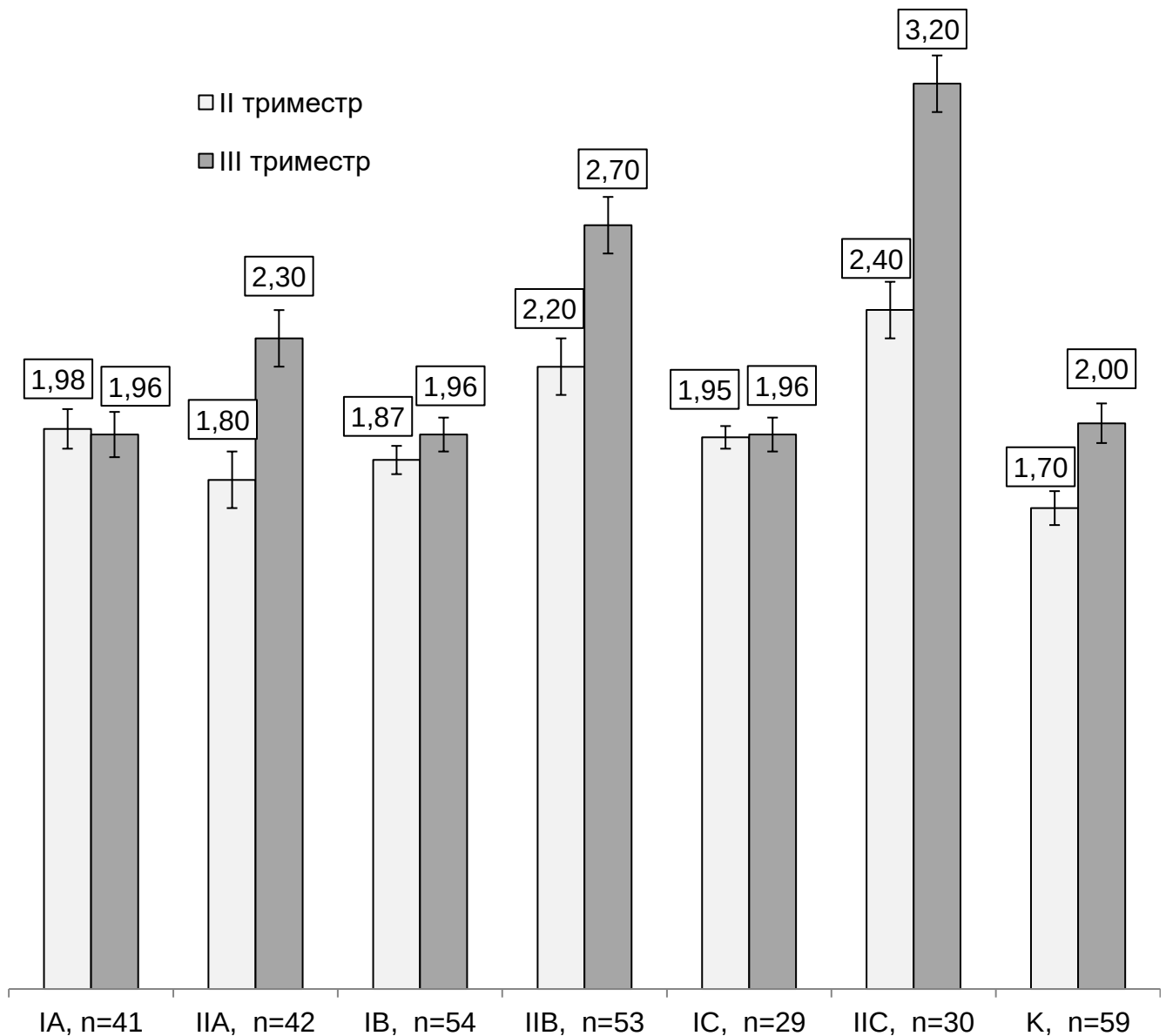


Рисунок 8.8 – Уровень триглицеридов у обследованных беременных в динамике гестации (ммоль/л)

В то же время, его уровень у беременных в подгруппах IB и IC был статистически ($p < 0,05$) меньше аналогичного показателя у беременных в подгруппах IIB и IIC, составив $1,90 \pm 0,07$; $1,87 \pm 0,05$ и $1,95 \pm 0,04$ ммоль/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

К III триместру гестации отмечен незначительный рост уровня ТГ у беременных основной группы в сравнении с показателем II триместра гестации, приближаясь к показателям группы контроля, с которым различия не носили статистический уровень, но имели статистическое ($p < 0,05$) отличие от беременных группы сравнения. Уровень ТГ к окончанию гестации у беременных основной группы, будучи меньше его уровня в группе сравнения в 1,2; 1,4 и 1,6 раза, составил $1,96 \pm 0,08$; $1,96 \pm 0,06$ и $1,96 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

Таким образом, к окончанию гестации у беременных основной группы, получавших метаболическую терапию, была устранена гипертриглицеридемия, сохраняющаяся у беременных группы сравнения.

Проявлениями дислипидемии у беременных при ЙД, по данным проведенного исследования, является снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Анализ уровня данного показателя у беременных основной группы позволил установить, что при сохранении ЙД ко II триместру гестации отмечается меньший уровень липопротеидов высокой плотности в сравнении с группой контроля. Для подгруппы IC данное различие имело значимый уровень, $p < 0,05$ (Рисунок 8.9).

Различий с группой сравнения во II триместре гестации не установлено, $p > 0,05$. Уровень ЛПВП у беременных основной группы во II триместре гестации составил $0,97 \pm 0,03$; $1,07 \pm 0,40$ и $0,86 \pm 0,01$ ммоль/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

К III триместру гестации, в сравнении со II триместром, отмечено изменение уровня липопротеидов высокой плотности у беременных основной группы, которое лишь для беременных в подгруппе IC имело значимый уровень, $p < 0,05$.

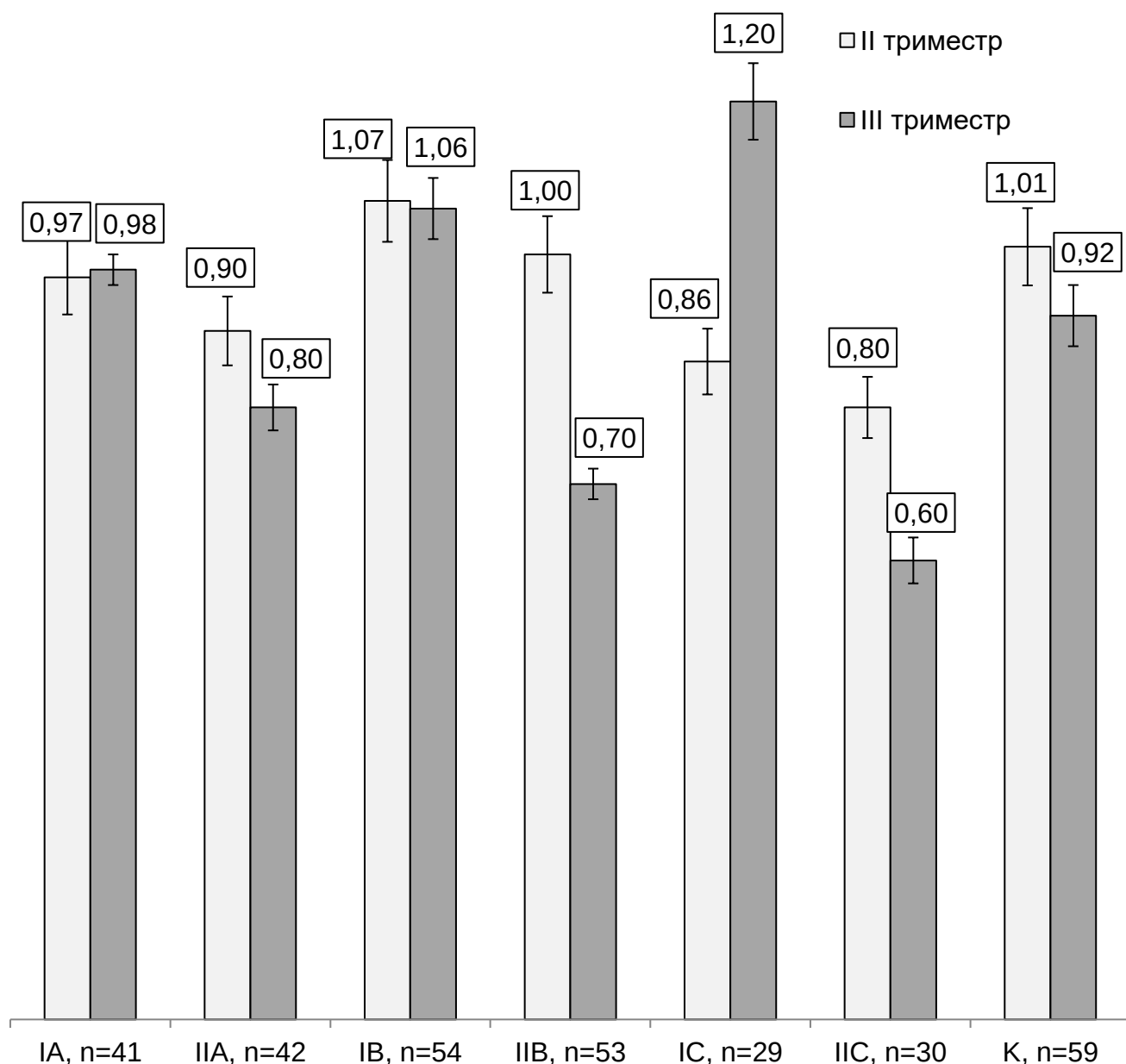


Рисунок 8.9 – Уровень липопротеидов высокой плотности у обследованных беременных в динамике гестации (ммоль/л)

Таким образом, уровень ЛПВП к окончанию гестации составил $0,98 \pm 0,02$; $1,06 \pm 0,04$ и $1,20 \pm 0,05$ ммоль/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. В данной ситуации обращает на себя внимание тот факт, что проводимая метаболическая терапия совместно с йодной дотацией и гормональной коррекцией оказывает выраженный положительный эффект на метаболизм липидов у беременных с ЙД.

Уровень ЛПВП у беременных в подгруппах IB и IC был статистически ($p < 0,05$) большим в сравнении с его уровнем у беременных группы контроля в 1,2 и 1,3 раза, соответственно. А у беременных в подгруппе IA, не получавших гормональной коррекции, уровень ЛПВП превышал его уровень в группе контроля всего лишь в 1,06 раза, что не имело статистического значения, $p > 0,05$. Тем не менее, уровень ЛПВП у беременных в подгруппах IA, IB и IC превышал его уровень у беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC в 1,2; 1,5 и в 2,0 раза, соответственно, что имело статистический уровень, $p < 0,05$.

Во II триместре гестации дислипидемия у беременных основной группы, аналогично группе сравнения, проявлялась более высоким, в сравнении с группой контроля, уровнем атерогенных липопротеидов, к которым относятся ЛПНП и ЛПОНП. Для ЛПНП различия с группой контроля имели статистически значимый ($p < 0,05$) характер у беременных IC подгруппы, а для ЛПОНП в подгруппах IA, IB и IC. При этом разнонаправленность изменений липидного спектра крови у беременных основной группы определялась и при сопоставлении уровней ЛПНП и ЛПОНП между триместрами. Эти изменения, как нельзя лучше, характеризуют наличие дислипидемии у беременных с исходным ИД (основная группа беременных и группа сравнения) во II триместре гестации. Уровень ЛПНП во II триместре гестации у беременных основной группы (подгруппы IA, IB и IC) составил $3,11 \pm 0,12$; $3,10 \pm 0,11$ и $3,44 \pm 0,15$ ммоль/л, соответственно (Рисунок 8.10).

На фоне коррекции йодного потребления и дисфункции ЩЖ с проведения метаболической терапии у беременных основной группы (подгруппы IA, IB и IC) уровень атерогенных липопротеидов изменился к окончанию гестационного периода. Несмотря на то, что уровень липопротеидов низкой плотности вырос ($p < 0,05$) к III триместру гестации, его уровень в подгруппах IA, IB и IC был меньше ($p < 0,05$) в 1,3; 1,2 и 1,5 раза такового показателя в группе сравнения, соответственно, он все же был меньше показателя группы контроля. Для подгрупп IA и IC различия с группой контроля носили статистический характер, $p < 0,05$. Таким образом, уровень ЛПНП у беременных основной группы в III триместре

гестации составил $4,02 \pm 0,17$; $4,44 \pm 0,11$ и $4,12 \pm 0,01$ ммоль/л, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

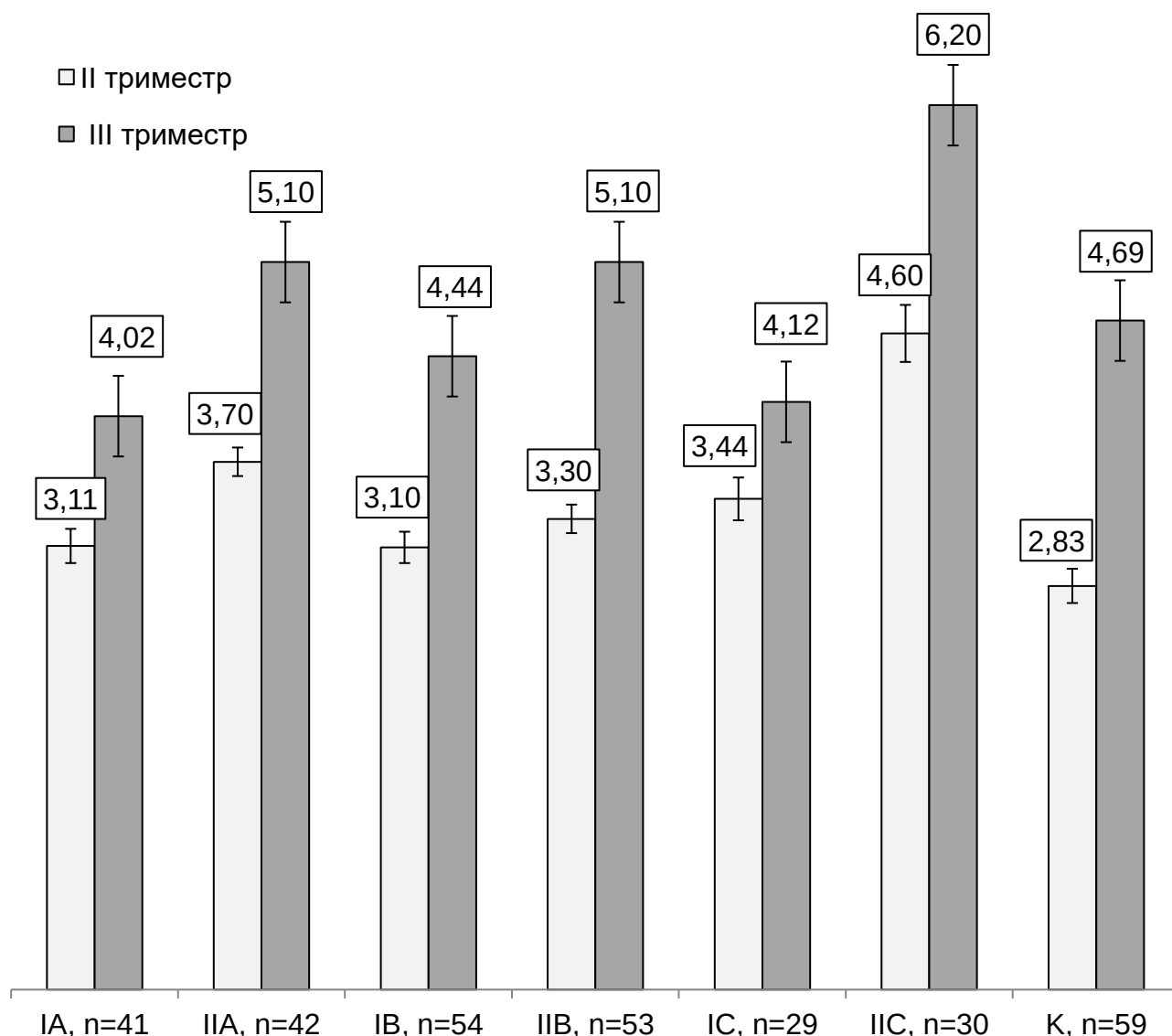


Рисунок 8.10 – Уровень липопротеидов низкой плотности у обследованных беременных в динамике гестации (ммоль/л)

Для ЛПОНП была характерна несколько иная тенденция, которая представлена на Рисунке 8.11.

Во II триместре гестации в подгруппах IA, IB и IC отмечался более ($p < 0,05$) высокий на 12,9 %, 10,4 % и 15,6 % уровень ЛПОНП в сравнении с группой контроля, составив $0,87 \pm 0,03$; $0,85 \pm 0,02$ и $0,89 \pm 0,02$ ммоль/л, соответственно, что подтверждает наличие дислипидемии. Для подгрупп IB и IC различия уровня

ЛПОНП носили статистический характер ($p < 0,05$) и в сравнении с подгруппами IIВ и IIС. К окончанию гестации уровень ЛПОНП у беременных в подгруппах IA, IB и IC, получавших разработанную терапию, практически не изменился в сравнении со II триместром и оказался меньшим при сопоставлении с группой сравнения в 1,2; 1,4 и 1,6 раза, составив $0,89 \pm 0,03$ ммоль/л во всех подгруппах, соответственно. Для беременных IA, IB и IC подгрупп различия с подгруппами IIА, IIВ и IIС носили статистически ($p < 0,05$) значимый характер. Различий уровня ЛПОНП между подгруппами IA, IB и IC и группой контроля не установлено, $p > 0,05$, что свидетельствует об устранении дислипидемии.

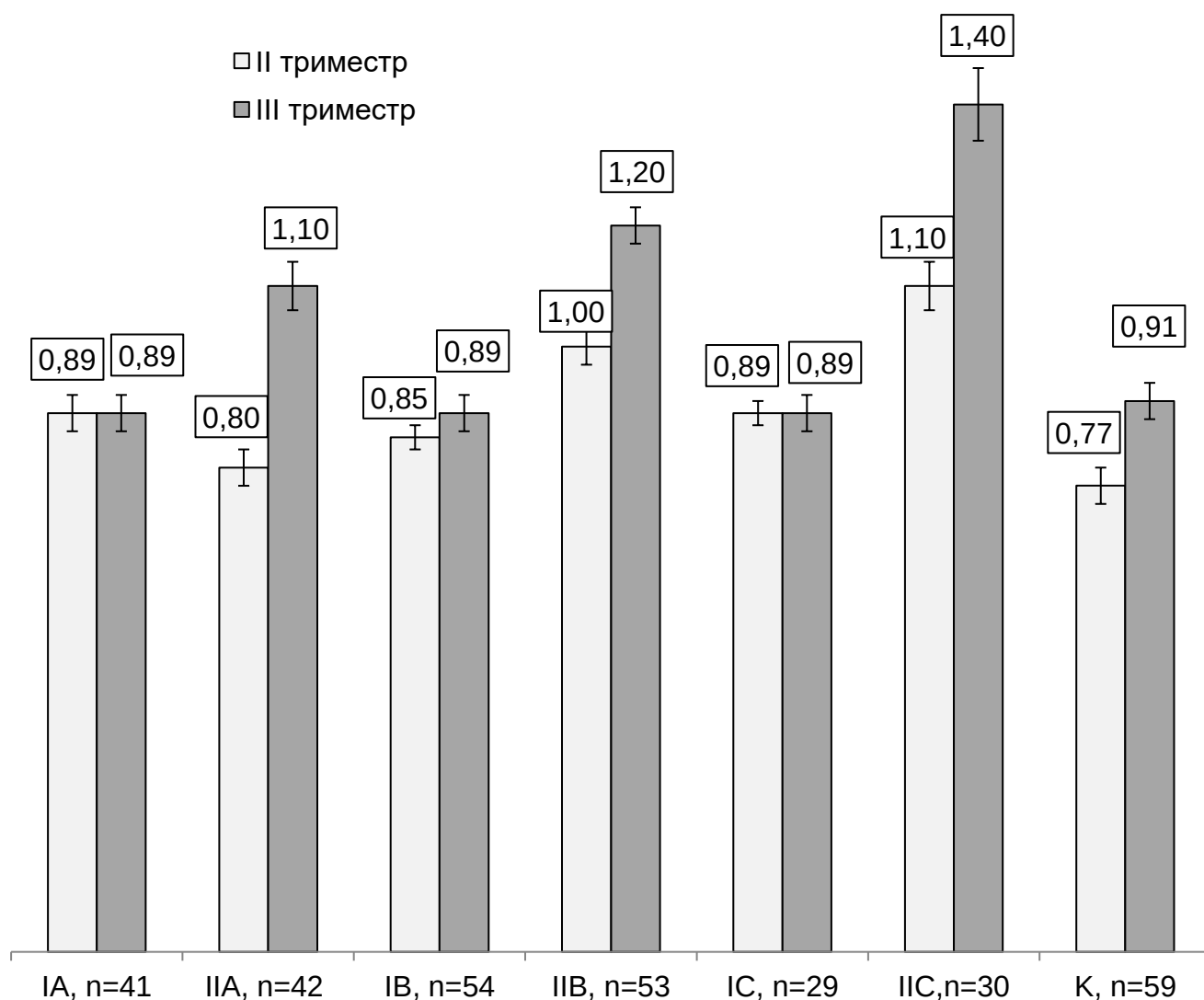


Рисунок 8.11 – Уровень липопротеидов очень низкой плотности у обследованных беременных в динамике гестации (ммоль/л)

При анализе уровня индекса атерогенности, как интегрального показателя липидного гомеостаза, у беременных основной группы была выявлена разнонаправленность его колебаний (Рисунок 8.12). Так, во II триместре гестации у беременных в подгруппах IA, IB и IC отмечался статистически ($p < 0,05$) меньший в 1,2; 1,1 и 1,4 раза уровень ИА в сравнении с беременными IIA, IIB и IIC подгрупп, составив $4,32 \pm 0,22$; $4,02 \pm 0,20$ и $5,01 \pm 0,17$ у.е., соответственно. Для подгруппы IC различия носили статистически значимый характер ($p < 0,05$) и в сравнении с группой контроля.

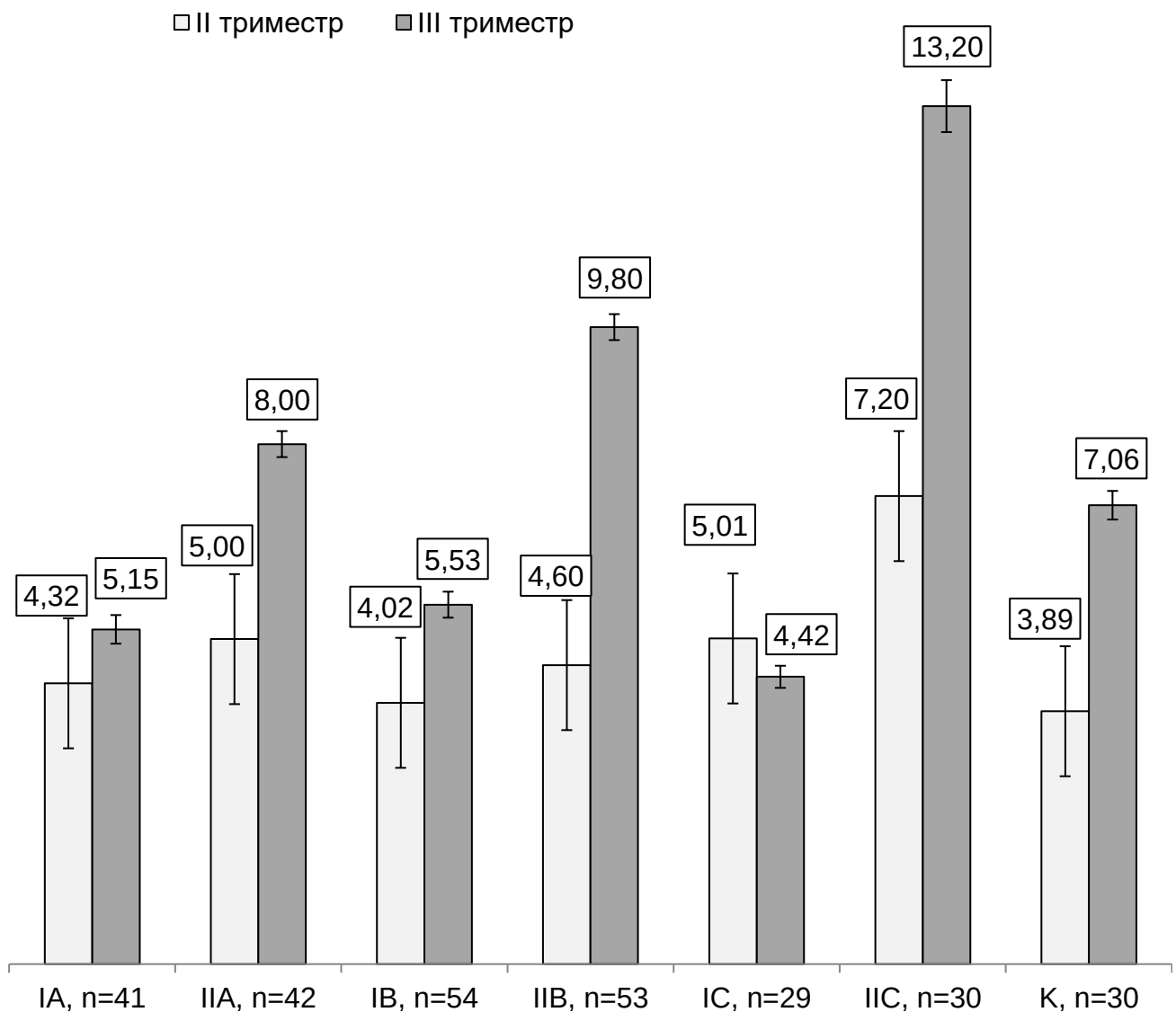


Рисунок 8.12 – Уровень индекса атерогенности у обследованных беременных в динамике гестации (ммоль/л)

К окончанию гестации у беременных в подгруппах IA и IB отмечено увеличение уровня ИА, а в подгруппе IC – его снижение в сравнении со II триместром, $p < 0,05$. В то же время, уровень ИА у беременных в подгруппах IA, IB и IC оказался статистически ($p < 0,05$) значимо меньшим, как в сравнении с показателями беременных IIА, IIВ и IIС подгрупп, так и с показателем группы контроля.

У беременных основной группы в сравнении с беременными IIА, IIВ и IIС подгрупп уровень ИА был меньше в 1,6; 1,8 и 3,0 раза, составив $5,15 \pm 0,22$; $5,53 \pm 0,27$ и $4,42 \pm 0,24$ у.ед., соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

Таким образом, проведенный анализ показал, что имеющаяся во II триместре гестации дислипидемия, которая проявлялась гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, высоким уровнем ИА, ЛПНП и ЛПОНП, а также низким уровнем ЛПВП у беременных основной группы, получавших комплекс лечебно-профилактических мероприятий по разработанной методике, была устранена к окончанию гестации.

8.1.3. Характер эндотелиальной функции сосудов

При оценке показателей функции эндотелия во II триместре гестации, как показано на Рисунке 8.13, у беременных основной группы в подгруппах IA, IB и IC аналогично группе сравнения (подгруппы IIА, IIВ и IIС), с которой отсутствуют статистически значимые различия ($p > 0,05$), были выявлены статистические различия с группой контроля, $p < 0,05$. Это подтверждает наличие дисфункции эндотелия сосудов у беременных основной группы аналогично беременным группы сравнения.

Таким образом, частота нормальной функции эндотелия, проявившаяся вазодилатацией в пробе реактивной гиперемии, у беременных основной группы в подгруппах IA, IB и IC была статистически значимо ($p < 0,05$) меньшей в сравнении с группой контроля и составила 35 ($85,4 \pm 5,5$ %), 29 ($53,7 \pm 6,8$ %) и 15 ($51,7 \pm 9,3$ %) случаев, соответственно.

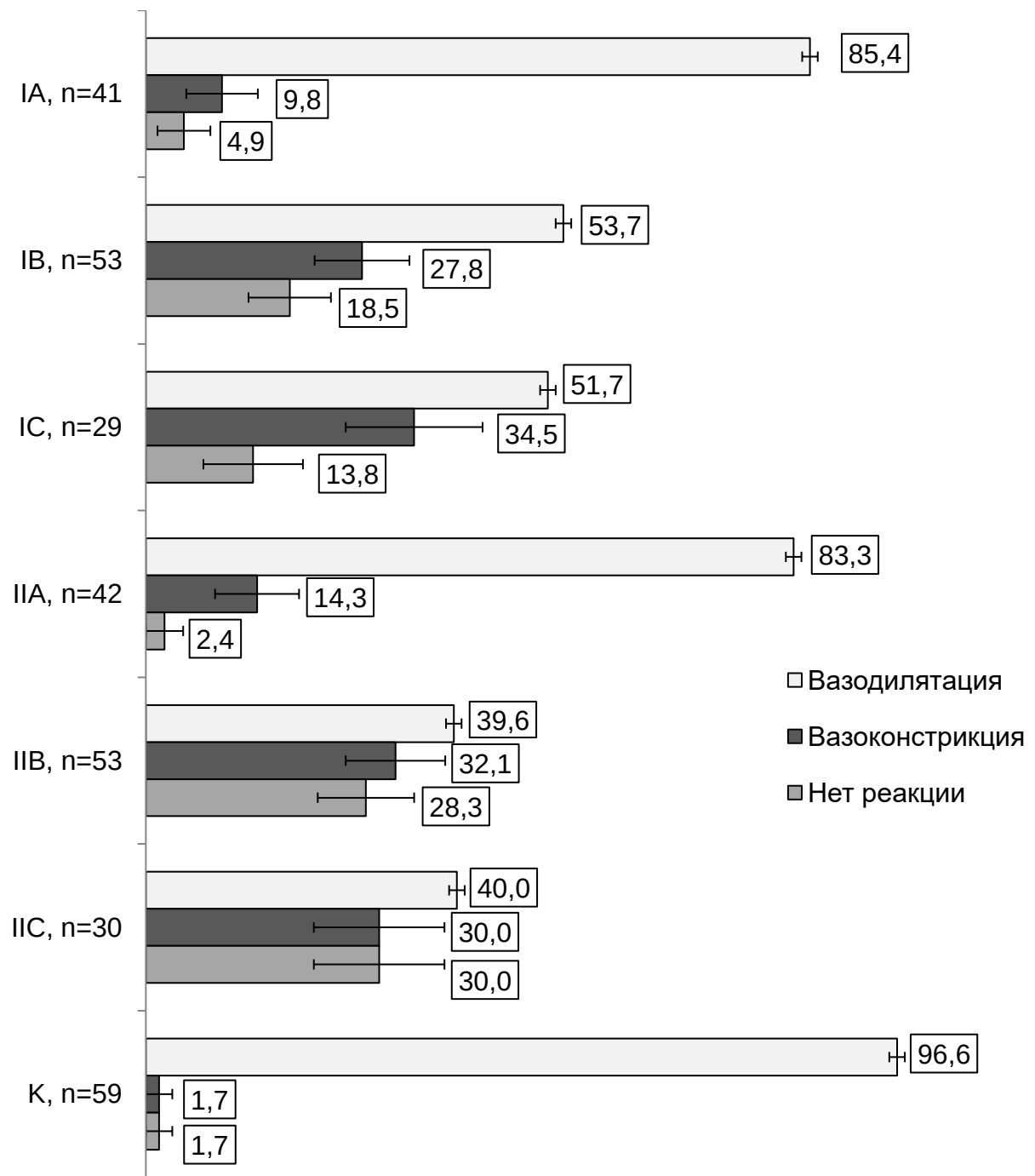


Рисунок 8.13 – Характер реакции сосуда в пробе реактивной гиперемии у обследованных беременных во II триместре гестации (%)

На фоне проведения метаболической терапии у беременных основной группы частота регистрации нормальной функции эндотелия сосудов в III триместре гестации выросла, приблизившись к показателю группы контроля, но в подгруппе IC, все же отмечалось значимое различие с группой контроля, $p < 0,05$ (Рисунок 8.14).

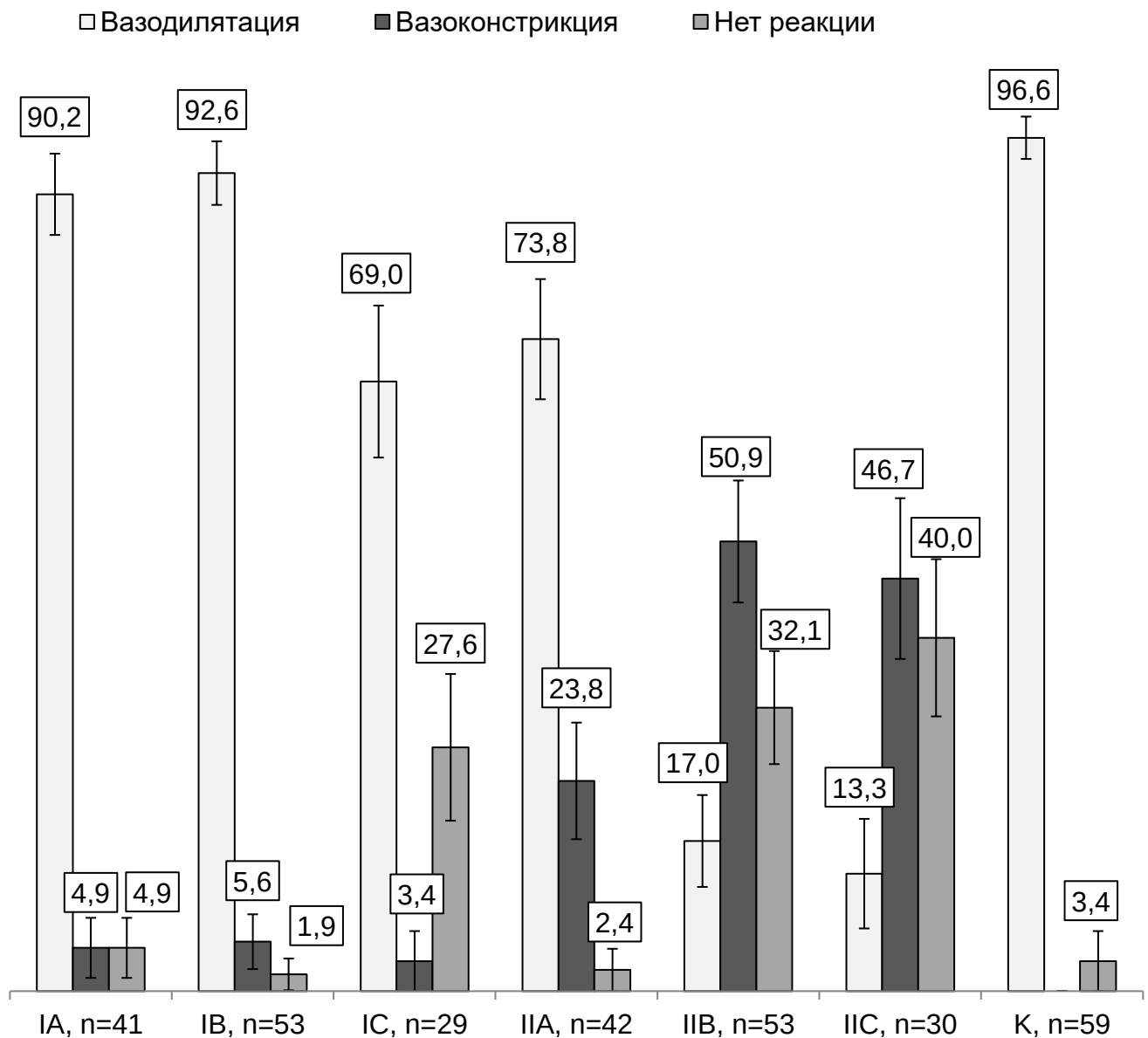


Рисунок 8.14 – Характер реакции сосуда в пробе реактивной гиперемии у обследованных беременных в III триместре гестации (%)

Параллельно с увеличением случаев регистрации нормальной функции эндотелия сосудов, частота выявления нарушения эндотелиальной функции сосудов по регистрации вазоконстрикции и отсутствию реакции сосуда в пробе РГ у беременных основной группы прогрессивно снижалась со II к III триместру гестации. Так, ВК и отсутствие реакции сосудистой стенки во II триместре гестации были выявлены в 4 ($9,8 \pm 4,6$ %) и 2 ($4,9 \pm 3,4$ %), 15 ($27,8 \pm 6,1$ %) и

10 ($18,5 \pm 5,3 \%$), 10 ($34,5 \pm 8,8 \%$) и 4 ($13,8 \pm 6,4 \%$) случаях, соответственно вазоконстрикция и отсутствие реакции сосудистой стенки в пробе РГ у беременных в подгруппах IA, IB и IC, что не имело статистической ($p > 0,05$) разницы с подгруппами IIA, IIB и IIC. Разница с группой контроля отмечалась по регистрации отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе РГ в подгруппах IB и IC, аналогично группе сравнения, $p < 0,05$.

В этом же периоде вазодилатация в пробе РГ была зарегистрирована в подгруппах IA, IB и IC у 37 ($90,2 \pm 4,6 \%$), 50 ($92,6 \pm 3,6 \%$) и 20 ($69,0 \pm 8,6 \%$) беременных, соответственно. Следовательно, частота выявления нормальной функции эндотелия сосудов у беременных в подгруппах IA, IB и IC в III триместре гестации была в 1,2; 5,5 и 5,2 раза выше ($p < 0,05$) в сравнении с беременными IIA, IIB и IIC подгрупп, соответственно.

Статистически значимый ($p < 0,05$) рост вазодилатации между триместрами был отмечен у беременных IB и IC подгрупп.

К III триместру гестации отмечается существенное снижение частоты регистрации нарушения функции эндотелия у беременных основной группы, что прослеживается по снижению частоты ВК и отсутствию реакции сосудистой стенки в пробе РГ. Так, ВК у беременных, получавших метаболическую терапию, в подгруппах IA, IB и IC была меньше ($p < 0,05$) в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC на 79,4 %, 88,9 % и 92,7 % и составила 2 ($4,9 \pm 3,4 \%$), 3 ($5,6 \pm 3,1 \%$) и 1 ($3,4 \pm 3,4 \%$) случай, соответственно. А отсутствие реакции сосудистой стенки, не изменившись у беременных IA подгруппы, у беременных IB и IC подгрупп регистрировалось реже на 94,0 % и 31,0 % в сравнении с беременными IIB и IIC подгрупп, составив 2 ($4,9 \pm 3,4 \%$), 1 ($1,9 \pm 1,8 \%$) и 8 ($27,6 \pm 8,3 \%$) случаев, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Статистическое различие частоты отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе РГ с показателем группы контроля выявлено лишь для подгруппы IC, $p < 0,05$.

При анализе качественных (интенсивность и длительность) показателей вазодилатации (Таблица 8.2), установлено, что ее интенсивность и длительность у беременных в подгруппах IA и IB во II триместре гестации не имели

статистически значимой разницы ($p > 0,05$) с показателями беременных в подгруппах ПА и ПВ, составив $20,0 \pm 0,93 \%$ и $21,2 \pm 1,06\%$, $131,7 \pm 2,81$ сек., и $123,2 \pm 1,87$ сек., соответственно интенсивность и длительность вазодилатации в подгруппах IA и IB.

Таблица 8.2 – Динамика показателей интенсивности и длительности реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии у обследованных беременных ($M \pm m$)

Группа	Триместр	Интенсивность ВД (%)	Длительность ВД (сек.)	Интенсивность ВК (%)	Длительность ВК (сек.)
IA, n = 41	II	* $20,00 \pm 0,93^K$	* $131,70 \pm 2,81^K$	* $14,30 \pm 1,17$	$83,00 \pm 3,72$
ПА, n = 42		* $18,40 \pm 0,70^K$	$126,00 \pm 1,90^K$	* $14,60 \pm 1,40$	$85,70 \pm 3,00$
IA, n = 41	III	$26,80 \pm 1,45^A$	$147,40 \pm 3,89^{KA}$	$21,10 \pm 0,41$	$104,00 \pm 17,00$
ПА, n = 42		$20,70 \pm 0,70^K$	$123,50 \pm 2,10^K$	$21,20 \pm 1,30$	$94,30 \pm 3,60^K$
IB, n = 54	II	* $21,20 \pm 1,06^K$	* $123,20 \pm 1,87^K$	$17,60 \pm 1,69$	$101,10 \pm 2,22^B$
ПВ, n = 53		* $19,30 \pm 0,80^K$	$121,20 \pm 2,8^K$	$18,60 \pm 0,90$	$118,50 \pm 2,90$
IB, n = 54	III	$27,40 \pm 1,23^B$	$141,30 \pm 1,87^{KB}$	$17,10 \pm 2,42^K$	$91,00 \pm 14,50^{KB}$
ПВ, n = 53		$21,70 \pm 0,80^K$	$118,40 \pm 4,20^K$	$20,10 \pm 0,70^K$	$123,60 \pm 2,80$
IC, n = 29	II	* $18,80 \pm 0,75^K$	* $134,20 \pm 1,94^{KC}$	$20,40 \pm 0,76$	$119,00 \pm 6,56$
ПС, n = 30		$18,30 \pm 0,70^K$	* $119,10 \pm 5,30^K$	$21,40 \pm 1,20$	$119,20 \pm 2,00$
IC, n = 29	III	$24,30 \pm 0,84^{KC}$	$142,90 \pm 2,13^{KC}$	$20,42^C$	$119,00$
ПС, n = 30		$19,40 \pm 1,70^K$	$102,30 \pm 5,10^K$	$22,30 \pm 0,80$	$111,60 \pm 4,70^K$
K, n = 59	II	* $25,60 \pm 0,60$	* $149,80 \pm 2,30$	–	–
	III	$28,10 \pm 0,70$	$156,80 \pm 2,70$	$21,90$	$126,00$

Примечания.

1. K – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой K.
2. * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между триместрами.
3. A – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой ПА.
4. B – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой ПВ.
5. C – статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой ПС.

Для беременных IC подгруппы отмечалась статистическая разница длительности ВД с подгруппой ПС, $p < 0,05$. Интенсивность и длительность вазодилатации у беременных IC подгруппы составили $18,80 \pm 0,75 \%$ и $134,20 \pm 1,94$ сек., соответственно. В то же время показатели интенсивности и длительности вазодилатации у беременных в подгруппах IA, IB и IC во II триместре гестации статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от данных показателей беременных группы контроля, что также подтверждает наличие ЭД у беременных основной группы в этом периоде.

К окончанию гестационного процесса отмечено статистически значимое ($p < ,05$) увеличение, как интенсивности, так и длительности ВД у беременных основной группы, а в группе сравнения отмечено снижение длительности вазодилатации. Кроме того, в III триместре гестации отмечено значимое различие показателей интенсивности и длительности вазодилатации между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

При этом, статистические различия ($p < 0,05$) с группой контроля отмечались по показателю интенсивности ВД для беременных IC подгруппы, а по длительности ВД – для беременных всех подгрупп основной группы (IA, IB и IC). Так интенсивность ВД в III триместре гестации составила $26,80 \pm 1,45\%$, $27,40 \pm 1,23 \%$ и $24,30 \pm 0,84\%$, а ее длительность $147,40 \pm 3,89$; $141,30 \pm 1,87$ и $142,90 \pm 2,13$ сек., соответственно. При этом интенсивность ВД у беременных в подгруппах IA, IB и IC превышала ее у беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC в 1,3 раза для всех подгрупп, а длительность ВД – в 1,2; 1,2 и 1,4 раза, соответственно.

Немаловажно остановиться на анализе интенсивности и длительности констрикции сосудистой стенки в пробе РГ у беременных основной группы в динамике гестационного процесса.

В связи с тем, что ВК во II триместре гестации у беременных группы контроля не встречалась, сравнивать ее интенсивность и длительность с показателями основной группы и группы сравнения не представляется возможным. В то же время, разница интенсивности и длительности вазоконстрикции между основной группой и группой сравнения прослеживалась.

У беременных IA подгруппы не отмечено статистических ($p > 0,05$) различий ни интенсивности, ни длительности ВК как во II, так и в III триместре гестации в сравнении с подгруппой IIА, несмотря на существующие различия. Во II триместре гестации у беременных IA подгруппы интенсивность ВК и ее длительность составили: $14,30 \pm 1,17 \%$ и $83,00 \pm 3,72$ сек., а в III триместре – несколько увеличившись, достигли $21,10 \pm 0,41 \%$ и $104,00 \pm 17,00$ сек., соответственно. Не установлено статистических различий ($p > 0,05$) данных показателей в подгруппе IA с показателями группы контроля в III триместре гестации.

У беременных IB подгруппы во II триместре гестации отмечена статистическая разница ($p < 0,05$) длительности ВК в сравнении с беременными IIB подгруппы, где она составила $101,10 \pm 2,22$ сек. Интенсивность ВК во II триместре гестации у беременных IB подгруппы составила $17,60 \pm 1,69 \%$ и не отличалась от показателя подгруппы IIB. К III триместру гестации у беременных IB подгруппы отмечено незначительное ($p > 0,05$) снижение интенсивности ВК до $17,10 \pm 2,42\%$, что не отличалось от такового показателя IIB подгруппы ($p > 0,05$). А длительность ВК, снизившись до $91,00 \pm 14,5$ сек., оказалась в 1,4 раза меньше ($p < 0,05$) в сравнении с подгруппой IIB. В сравнении с группой контроля у беременных IB подгруппы к III триместру гестации интенсивность ВК и ее длительность были статистически меньше, $p < 0,05$.

Такая же тенденция прослеживается и у беременных IC подгруппы. Во II триместре гестации интенсивность и длительность ВК статистически не отличались от подгруппы IIC ($p > 0,05$) и составили $20,40 \pm 0,76 \%$ и $119,00 \pm 6,56$ сек., соответственно. В III триместре гестации уровень интенсивности вазоконстрикции практически не отличался от уровня II триместра, но оказался статистически ($p < 0,05$) меньше в сравнении с подгруппой IIC, составив $20,42\%$. Уровень длительности ВК не имел статистически значимой разницы в сравнении с подгруппой IIC и составил $119,00$ сек., $p > 0,05$. Также не установлено статистической разницы данных показателей в подгруппе IC в сравнении с группой контроля, $p > 0,05$.

Таким образом, прослеживается четкая тенденция улучшения функции эндотелия на фоне проведения метаболической терапии у беременных основной группы в сопоставлении с беременными группы сравнения. Данные изменения свидетельствуют об эффективности применяемого разработанного дифференцированного подхода профилактики гестационных и перинатальных осложнений у беременных с исходным ИД.

8.1.4. Изменения функции фетоплацентарного комплекса

Установлена разнонаправленность отклонений уровня основных гормонов ФПК (ПЛ, Пг, Э₃ и Кр) у беременных основной группы (подгруппы IA, IB и IC) во II триместре гестации в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о наличии у них дисфункции ФПК комплекса аналогично группе сравнения.

Так, уровень плацентарного лактогена во II триместре гестации у беременных IA подгруппы практически не отличался ($p > 0,05$) от его уровня в подгруппе ПА и составил $229,51 \pm 2,27$ нмоль/л (Рисунок 8.15). В подгруппах IB и IC уровень ПЛ статистически значимо превышал ($p < 0,05$) его уровень в подгруппах ПВ и ПС, составив $236,34 \pm 2,36$ и $233,40 \pm 1,79$ нмоль/л, соответственно.

В то же время уровень ПЛ во II триместре гестации у беременных основной группы был меньше в сравнении с группой контроля. Для беременных подгрупп IA и IC данное различие имело статистический уровень, $p < 0,05$.

К окончанию гестации у беременных основной группы отмечен рост содержания ПЛ в сравнении со II триместром гестации, и, тем не менее, его уровень был меньше в сравнении с группой контроля, а для беременных IA и IB подгрупп различия с группой контроля носили статистически значимый ($p < 0,05$) характер. В сравнении с подгруппами ПА, ПВ и ПС уровень ПЛ в подгруппах IA, IB и IC был выше ($p < 0,05$) на 5,5 %, 26,9 % и 5,3 %, составив $274,72 \pm 4,01$; $277,29 \pm 3,54$ и $283,00 \pm 4,40$ нмоль/л, соответственно.

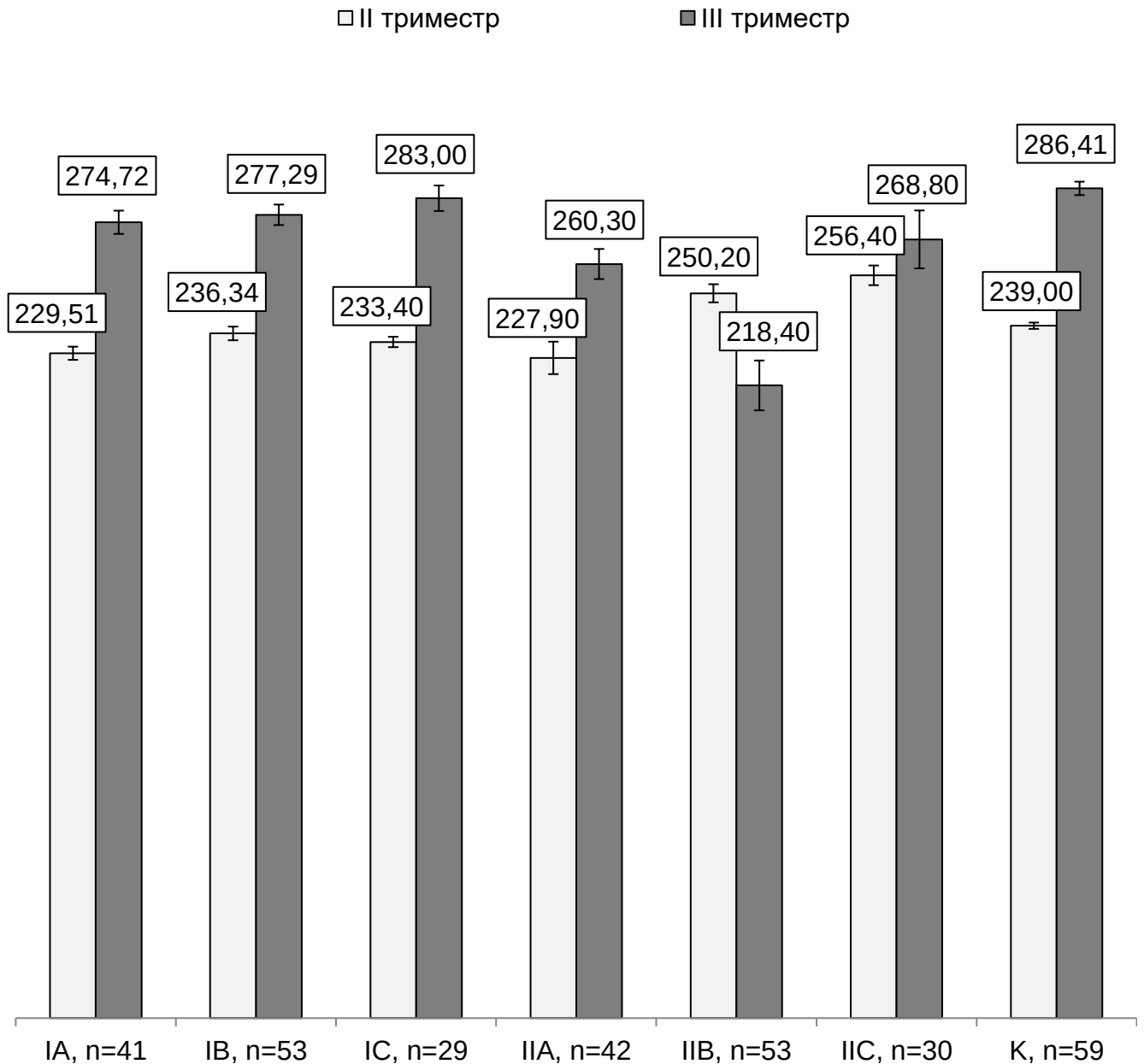


Рисунок 8.15 – Динамика уровня плацентарного лактогена у обследованных беременных (нмоль/л)

Уровень прогестерона у беременных в подгруппах IA, IB и IC во II триместре гестации, составив $429,59 \pm 6,9$; $439,67 \pm 5,18$ и $437,8 \pm 7,24$ нмоль/л (Рисунок 8.16), был меньше его уровня в сравнении с группой контроля, и в то же время больше, в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, $p < 0,05$.

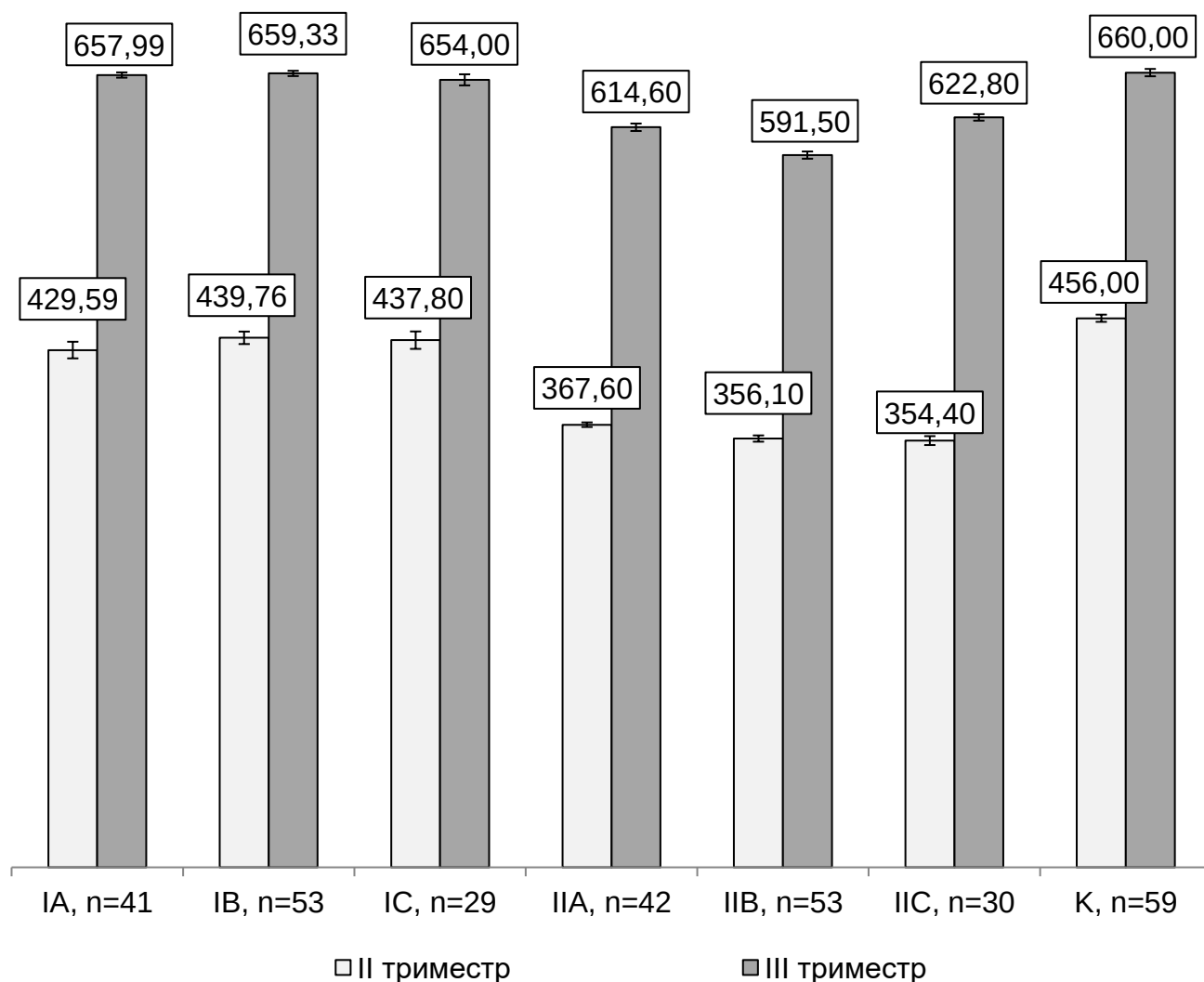


Рисунок 8.16 – Динамика уровня прогестерона
у обследованных беременных (нмоль/л)

К III триместру гестации уровень Пг вырос до $657,99 \pm 2,19$ нмоль/л в подгруппе IA, до $659,33 \pm 2,20$ нмоль/л в подгруппе IB и до $654,00 \pm 4,60$ нмоль/л в подгруппе IC, приблизившись к показателю группы контроля, $p > 0,05$. При этом с показателем подгрупп IIA, IIB и IIC сохранялось статистически ($p < 0,05$) значимое различие. Тем не менее, уровень Пг в подгруппах IA, IB и IC превышал его уровень в подгруппах IIA, IIB и IIC на 7,1; 11,5 и 5,0 %, соответственно.

При изучении динамики уровня эстриола установлено, что его уровень у беременных основной группы (в подгруппах IA, IB и IC) во II триместре гестации был меньше ($p < 0,05$) в сравнении с показателями подгрупп IIA, IIB и IIC,

составив $107,16 \pm 2,81$; $83,68 \pm 0,42$ и $84,00 \pm 1,02$ нмоль/л, соответственно (Рисунок 8.17).

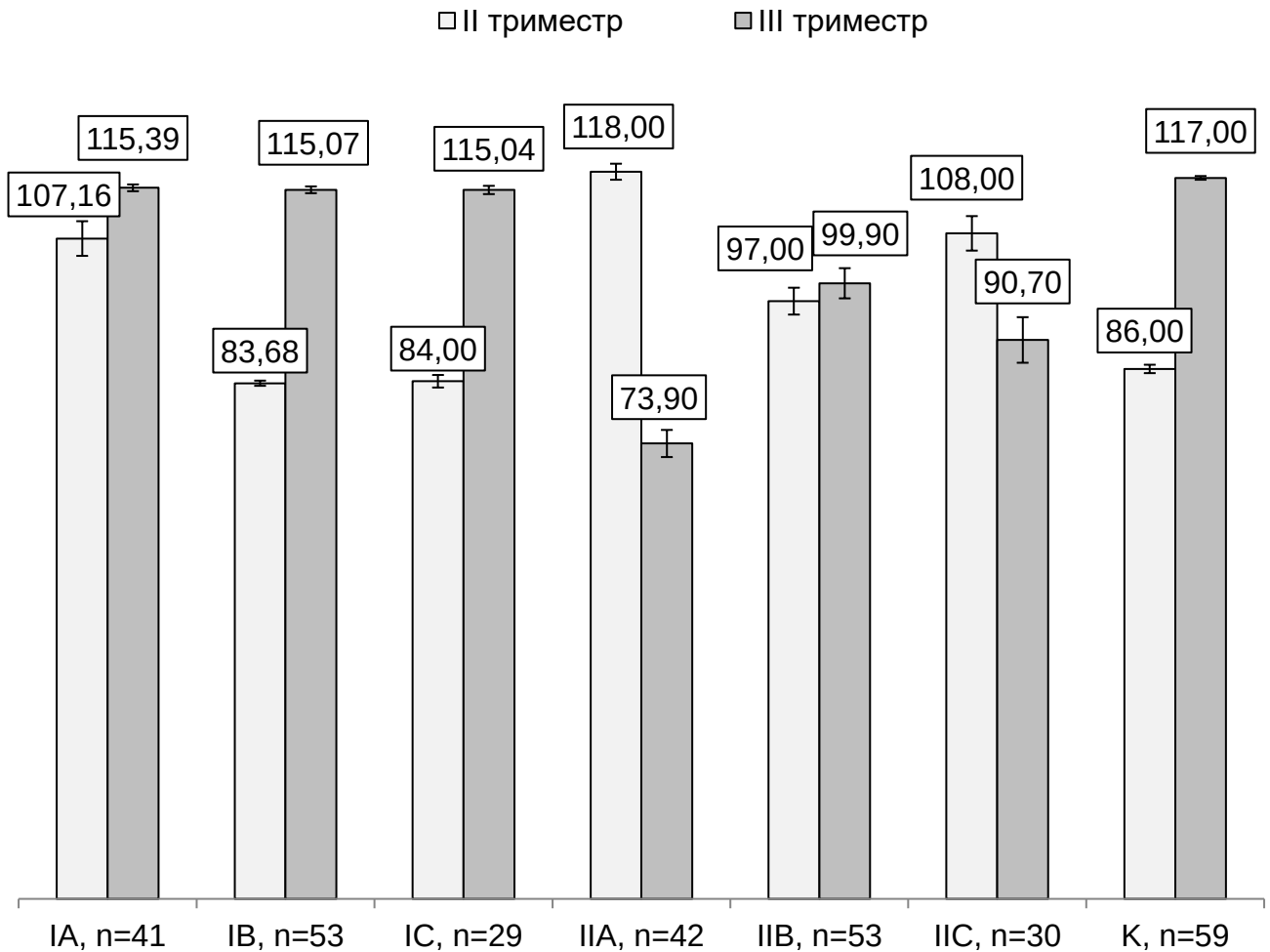


Рисунок 8.17 – Динамика уровня эстриола у обследованных беременных (нмоль/л)

Для беременных IA и IB подгрупп данная разница была статистически значима в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. К окончанию гестации уровень эстриола у беременных в подгруппах IA, IB и IC увеличивался и составил $115,39 \pm 0,55$; $115,07 \pm 0,55$ и $115,04 \pm 0,67$ нмоль/л, приближаясь к показателю группы контроля. В то же время, он был статистически значимо выше ($p < 0,05$) на 56,1; 15,2 и 26,8 % в сравнении с беременными подгрупп IIA, IIB и IIC, соответственно.

При анализе уровня кортизола у беременных основной группы во II триместре гестации в сравнении с его уровнем у беременных группы сравнения и контроля, также отмечается разнонаправленность его колебаний (Рисунок 8.18).

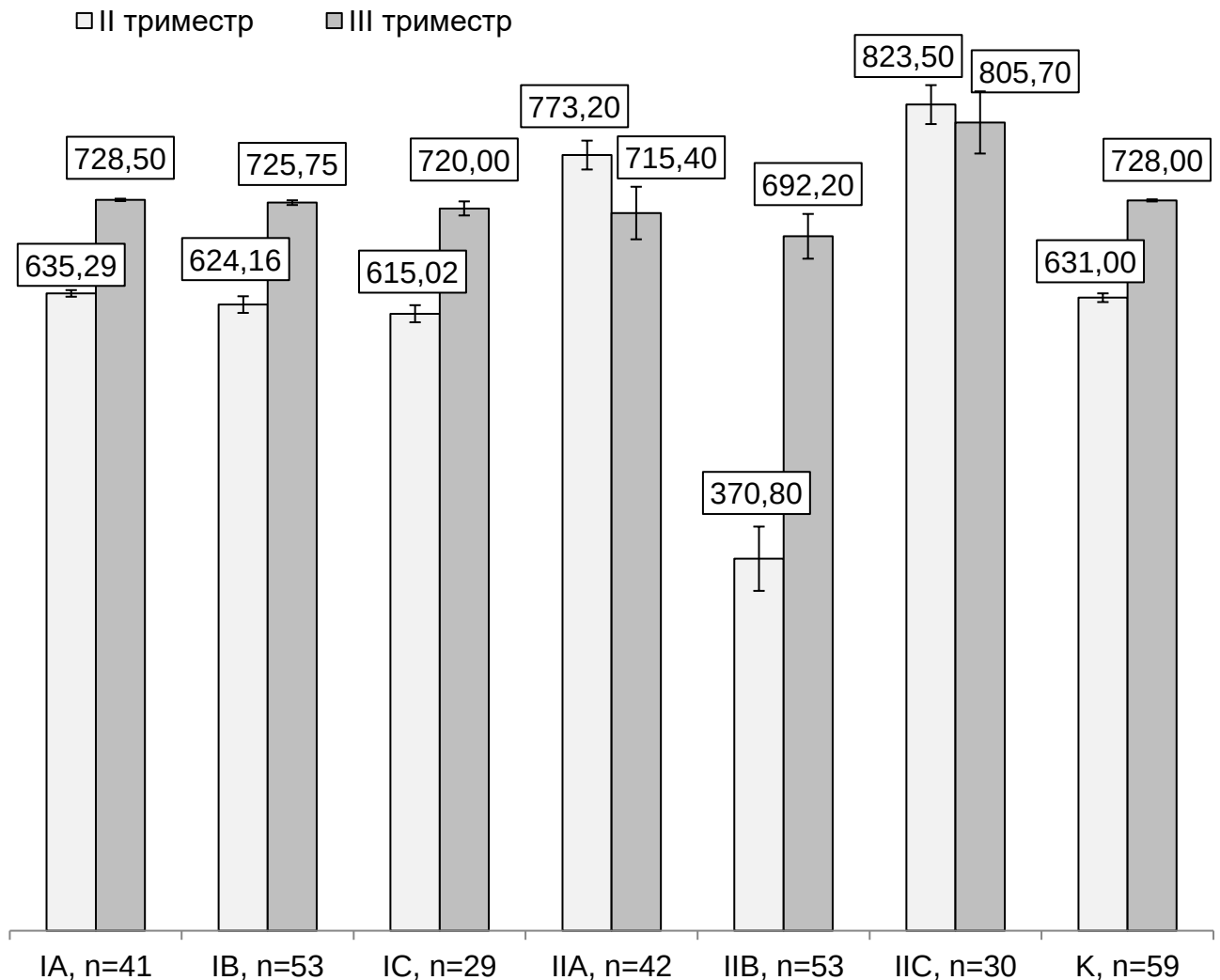


Рисунок 8.18 – Динамика уровня кортизола у обследованных беременных (нмоль/л)

Так, уровень Кр в подгруппах IA и IC, будучи выше ($p < 0,05$) его уровня в сравнении с группой контроля, был меньше ($p < 0,05$) в сравнении с подгруппами IIA и IIC и составил $635,29 \pm 3,3$ и $615,02 \pm 8,52$ нмоль/л, соответственно. В подгруппе IB уровень Кр, не имея статистической разницы ($p < 0,05$) с группой контроля, статистически значимо ($p < 0,05$) превышал его уровень подгруппы IIB и составил $624,16 \pm 8,28$ нмоль/л.

В III триместре гестации у беременных в подгруппах IA, IB и IC уровень Кр не отличался от такового показателя в группе контроля и составил $728,50 \pm 1,20$; $725,75 \pm 2,35$ и $720,00 \pm 7,00$ нмоль/л, соответственно. Для подгруппы IC в III триместре гестации различия с подгруппой IC носили значимый характер, $p < 0,05$. Таким образом, уровень Кр в III триместре гестации у беременных в подгруппах IA и IB был на 1,8 и 4,9 % больше, а для подгруппы IC – на 10,6 % меньше в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно.

Трактовка показателей функциональной активности ФПК достаточно сложна, а в ряде случаев неоднозначна и должна проводиться индивидуально для каждой пациентки. При этом, разнонаправленность изменений уровней гормонов ФПК может свидетельствовать в пользу наличия плацентарной дисфункции. Тем не менее, отсутствие статистически значимого отличия уровня изучаемых гормонов ФПК у беременных основной группы в сравнении с группой контроля к окончанию гестационного периода может свидетельствовать в пользу отсутствия у них признаков плацентарной дисфункции, а наличие статических различий уровня гормонов ФПК у беременных основной группы при сопоставлении с беременными группы сравнения на фоне проводимой терапии свидетельствует об ее эффективности. Подтверждением данного факта могут служить сведения об особенностях состояния новорожденных в представленных подгруппах, а также данные морфологического исследования последов у женщин представленных групп.

8.2. Оценка эффективности влияния разработанного комплекса мероприятий на течение гестации, родов, послеродовый период и состояние новорожденных

Несмотря на выявленное положительное влияние применяемого дифференцированного комплексного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений у беременных основной группы, имеющих исходный йодный дефицит на показатели гуморального гомеостаза,

весьма важной представляется оценка его влияния на течение гестации, роды, послеродовый период и состояние новорожденных у этих пациенток.

При анализе течения гестационного процесса у беременных с исходным ЙД, которые получали разработанный комплекс лечебно-профилактических мероприятий (беременные основной группы в подгруппах IA, IB и IC), было установлено, что они имели меньшее количество осложнений в сравнении с беременными группы сравнения (подгруппы IIА, IIВ и IIС), приближаясь к показателям беременных, имеющих нормальный уровень йодного потребления на протяжении всего периода гестации (группа контроля), различия с которой чаще не имели статистически значимого уровня.

При проведении анализа эффективности применяемого комплекса лечебно-профилактических мероприятий, на наш взгляд, более важным является ранжирование не только, и не столько, частоты встречающихся гестационных и перинатальных осложнений у беременных основной группы, сколько ранжирование эффективности применяемого метода при сопоставлении частоты осложнений в основной группе и группе сравнения.

Таким образом, для беременных IA подгруппы наиболее значимым стало снижение частоты возникновения бессимптомной бактериурии в 6,9 раза, и преэклампсии в 3,9 раза в сравнении с беременными IIА подгруппы до 1 ($2,4 \pm 2,4$ %) и 2 ($4,9 \pm 3,4$ %) случаев, соответственно (Рисунок 8.19). Также, у беременных IA подгруппы в сравнении с беременными IIА подгруппы отмечено снижение в 3,4 раза частоты возникновения такого осложнения гестации, как пиелонефрит до 2 ($4,9 \pm 3,4$ %) случаев.

В 2,5 раза – до 6 ($14,6 \pm 5,5$ %) случаев, и в 1,7 раза – до 11 ($26,8 \pm 6,9$ %) случаев была снижена частота возникновения угрозы прерывания беременности и анемии у беременных в подгруппе IA в сравнении с беременными подгруппы IIА. В 2,3 раза, составив 3 ($7,3 \pm 4,1$ %) случая, снизилась частота развития плацентарной недостаточности у беременных в подгруппе IA в сравнении с беременными подгруппы IIА.

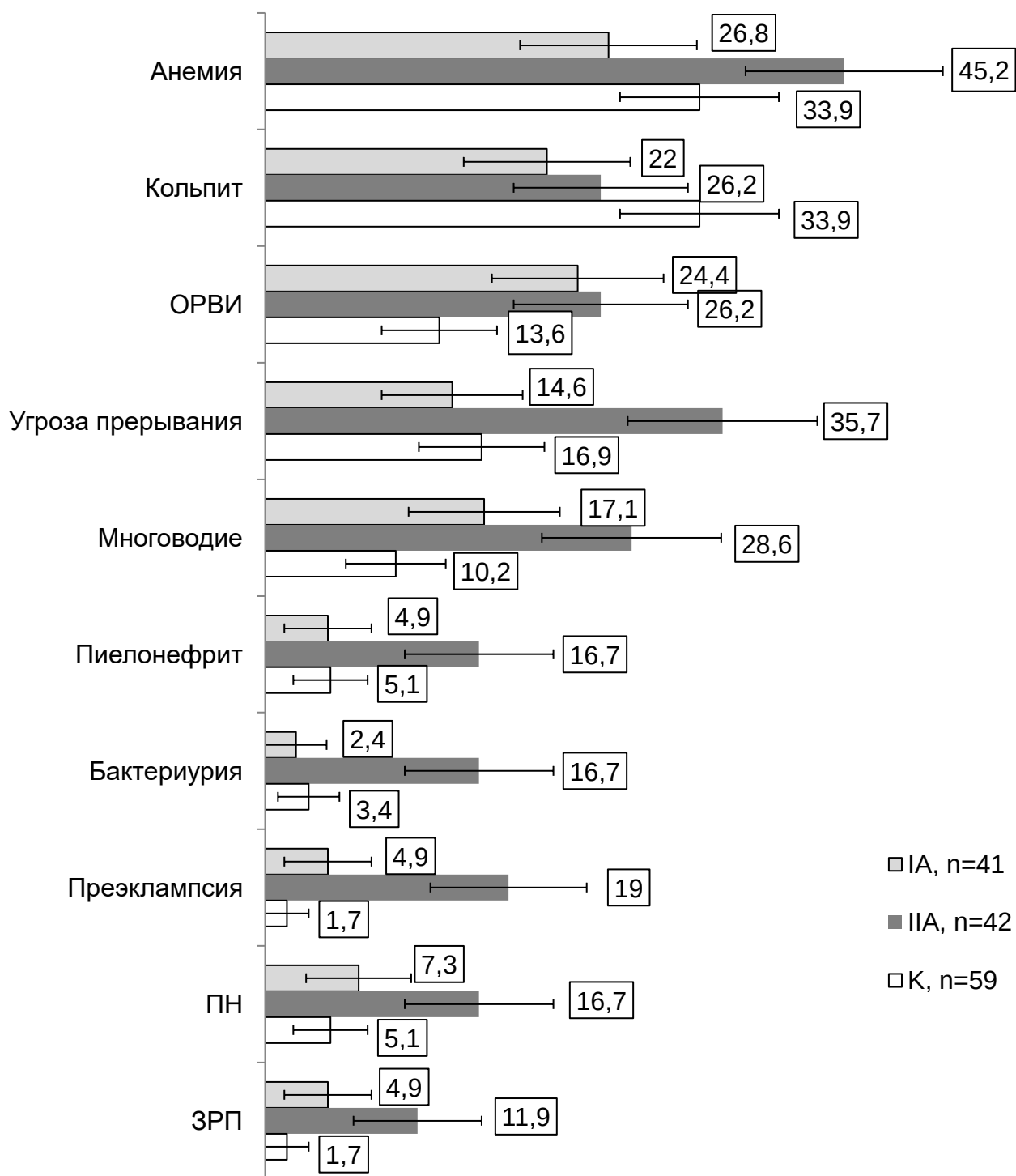


Рисунок 8.19 – Частота и характер осложнений гестации
у беременных IA и IIA подгрупп (%)

Как следствие снижения частоты развития плацентарной недостаточности отмечено снижение в 2,4 раза, до 2 ($4,9 \pm 3,4$ %) случаев частоты развития задержки развития плода у беременных IA подгруппы в сравнении с подгруппой IIA.

Кроме того, отмечено снижение частоты возникновения многоводия, кольпита и ОРВИ у беременных IA подгруппы в сравнении с подгруппой IIА в 1,7; 1,2 и 1,1 раза, составив 7 ($17,1 \pm 5,9 \%$), 9 ($22,0 \pm 6,5 \%$) и 10 ($24,4 \pm 6,7 \%$) случаев, соответственно.

Для таких осложнений как анемия беременных, угроза прерывания беременности, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия и преэклампсия различия между беременными в подгруппах IA и IIА были статистически значимыми, $p < 0,05$. В то же время, различия между показателями беременных подгруппы IA и группы контроля не имели статистически значимого уровня, $p > 0,05$.

Для беременных IB подгруппы наиболее существенным оказалось снижение частоты преэклампсии (Рисунок 8.20) и ЗРП.

Так, преэклампсия и ЗРП у беременных IB подгруппы регистрировались в 4 ($7,4 \pm 3,6 \%$) и 2 ($3,7 \pm 2,6 \%$) случаях, что в 4,8 и 4,6 раз реже в сравнении с беременными в подгруппе IIВ. В 3,7; 3,4 и 2,4 раза снизилась частота воспалительных заболеваний мочевыделительной системы и влагалища, соответственно пиелонефрит, бессимптомная бактериурия и кольпит, у беременных IB подгруппы в сравнении с беременными подгруппы IIВ, составив 3 ($5,6 \pm 3,1 \%$), 3 ($5,6 \pm 3,1 \%$) и 11 ($20,4 \pm 5,5 \%$) случаев, соответственно. Также отмечено значительное снижение частоты угрозы преждевременного прерывания беременности в 2,7 раза, составившее 8 ($14,8 \pm 4,8 \%$) случаев. Во всех перечисленных случаях, а также для анемии беременных, частота которой снизилась в 2 раза и составила 15 ($27,8 \pm 6,1 \%$) случаев, различия показателей беременных подгруппы IB с показателями беременных подгруппы IIВ носили статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Плацентарная недостаточность у беременных IB подгруппы была зарегистрирована в 4 ($7,4 \pm 3,6 \%$) случаях, что в 2,3 раза реже в сравнении с беременными подгруппы IIВ, а частота многоводия и ОРВИ снизилась в 1,4 и 1,02 раза, составив 9 ($16,7 \pm 5,1 \%$) и 11 ($24,1 \pm 5,8 \%$) случаев, соответственно.

Для ПН, многоводия и ОРВИ различия показателей беременных подгруппы IB в сравнении с показателями беременных IIВ подгруппы не имели статистически значимого ($p > 0,05$) уровня. Различия показателей подгруппы IB и группы контроля во всех приведенных случаях также не имели статистически значимый уровень, $p > 0,05$.

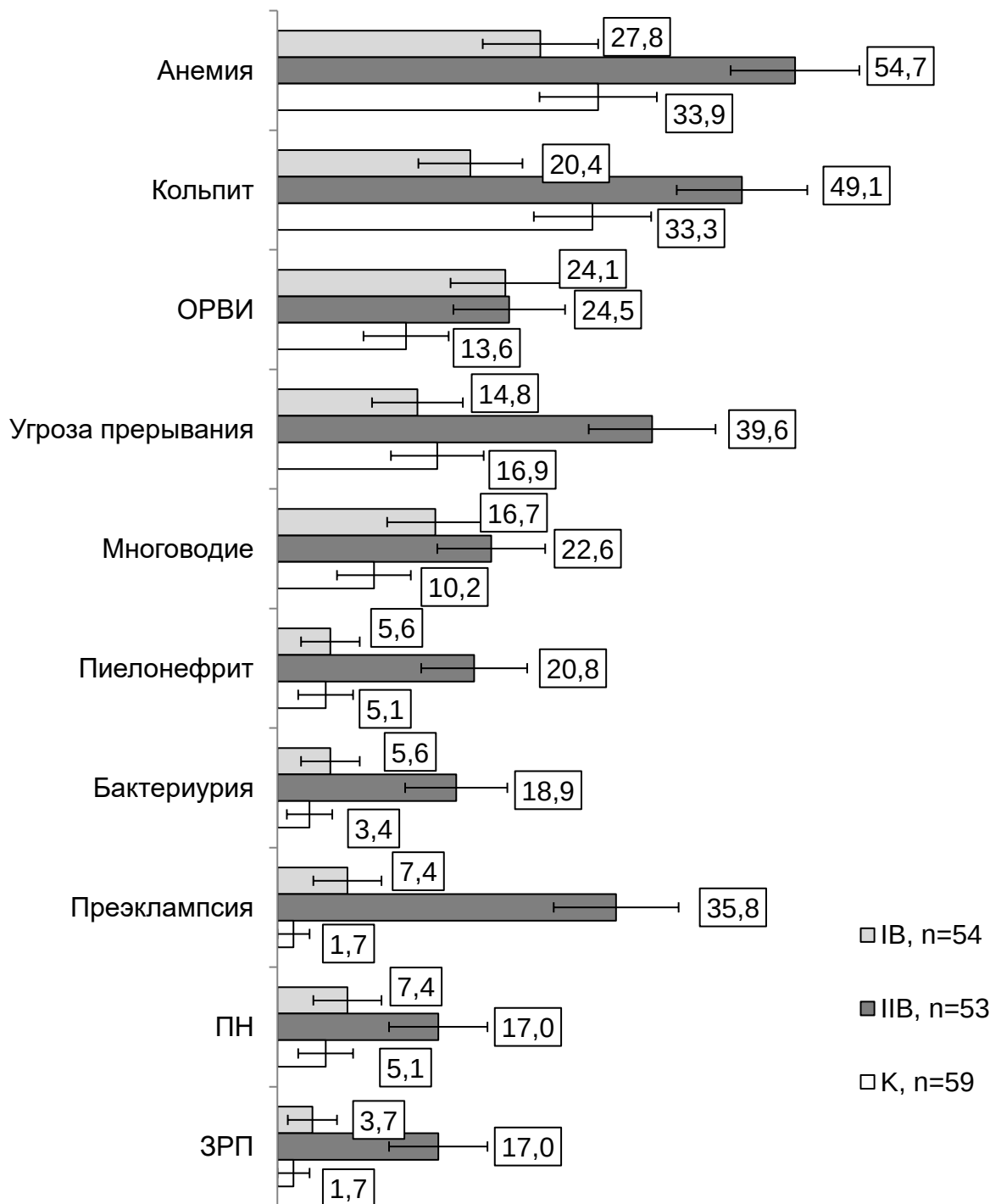


Рисунок 8.20 – Частота и характер осложнений гестации у беременных IB и IIВ подгрупп (%)

На Рисунке 8.21 представлены характер и частота осложнений гестации у беременных IC в сравнении с их частотой в подгруппе ПС.

Для беременных IC подгруппы наиболее значимым ($p < 0,05$), в сравнении с беременными подгруппы ПС оказалось снижение частоты ЗРП и бессимптомной бактериурии, частота которых снизилась в 6,9 и 4,9 раза, соответственно и которые регистрировались одинаково часто – лишь в одном ($3,4 \pm 3,4$ %) случае (Рисунок 8.21).

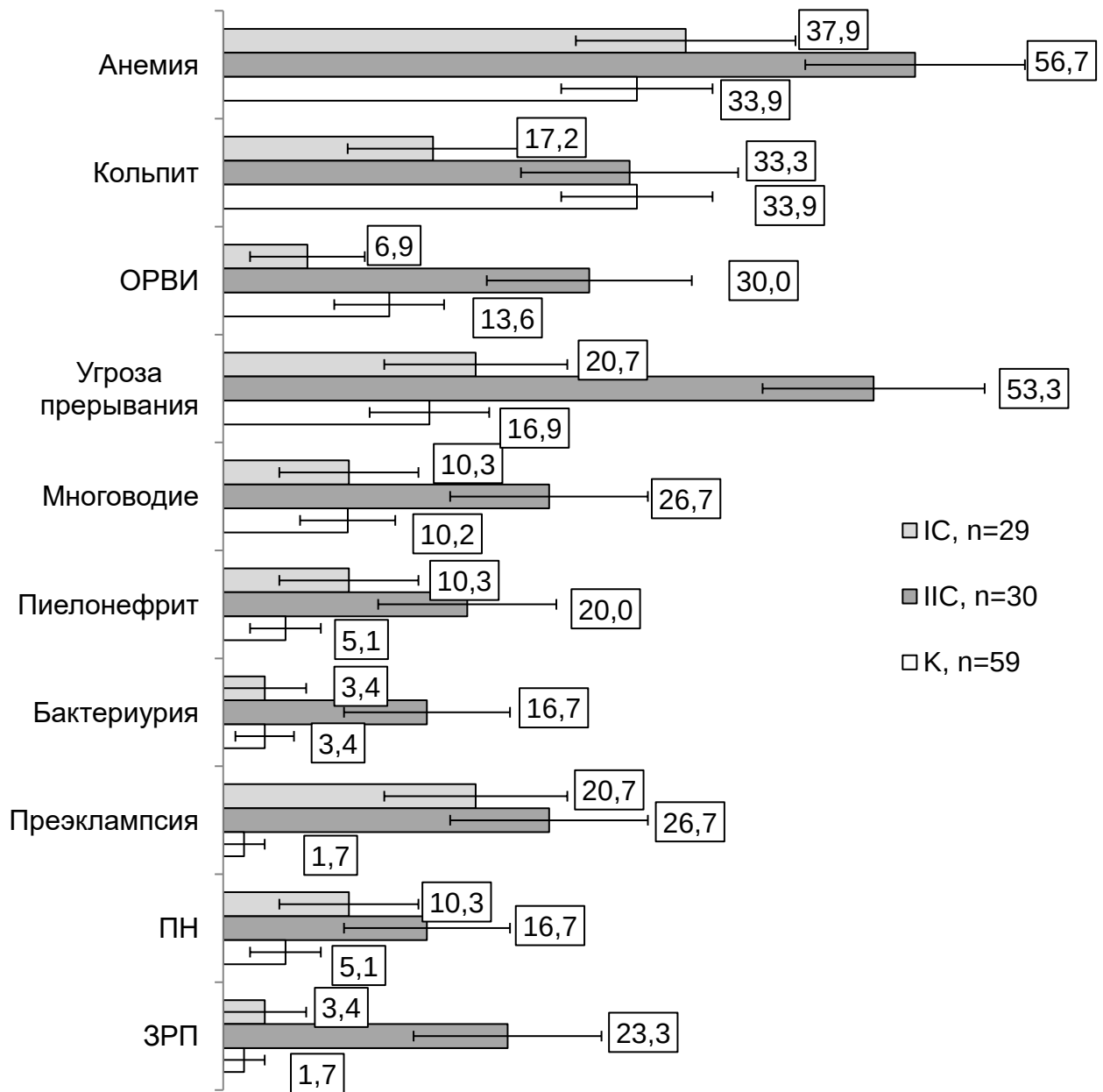


Рисунок 8.21 – Частота и характер осложнений гестации у беременных IC и ПС подгрупп (%)

Отмечено также статистически значимое ($p < 0,05$), в сравнении с беременными подгруппы ПС, снижение частоты встречаемости ОРВИ, угрозы прерывания беременности и многоводия в 4,4; 2,6 и 2,6 раза до 2 ($6,9 \pm 4,7 \%$), 6 ($20,7 \pm 7,5 \%$) и 3 ($10,3 \pm 5,7 \%$) случаев, соответственно.

Также у беременных ИС подгруппы отмечена высокая частота воспалительных заболеваний мочевыделительной системы и влагалища: пиелонефрит и кольпит, частота которых снизилась в сравнении с беременными подгруппы ПС в 1,9 раза и составила 3 ($10,3 \pm 5,7 \%$) и 1 ($3,4 \pm 3,4 \%$) случай, соответственно.

Не имея статистически значимой ($p > 0,05$) разницы с показателями беременных подгруппы ПС и группы контроля, частота развития плацентарной недостаточности и анемии у беременных ИС подгруппы на фоне проведения назначенной терапии снизилась в 1,6 раза и 1,5 раза, в сравнении с беременными подгруппы ПС и составила 3 ($10,3 \pm 5,7 \%$) и 11 ($37,9 \pm 9,0 \%$) случаев, соответственно.

Частота преэклампсии у беременных ИС подгруппы, снизившись в 1,3 раза в сравнении с подгруппой ПС и составив 3 ($20,7 \pm 5,7 \%$) случая, все же оставалась выше в сравнении с беременными группы контроля, $p < 0,05$.

При оценке влияния применяемого комплекса лечебно-профилактических мер на снижение частоты осложнений в родах у беременных в подгруппах IA, IB и IC следует отметить, что наиболее существенным результатом проводимой нами терапии явилось снижение частоты переношенных беременностей и запоздалых родов у беременных основной группы (Таблица 8.3).

У беременных ИС подгруппы не наблюдалось запоздалых родов, что имеет статистически значимый результат в сравнении с беременными ПС подгруппы, $p < 0,05$. В то время, как у беременных IA и IB подгрупп их частота составила 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$) и 2 ($3,7 \pm 2,6 \%$) случая, что оказалось в 4,0 и 3,1 раза реже в сравнении с беременными подгрупп ПА и ПВ, соответственно. В обоих случаях различия не имели статистически значимого уровня, как в сравнении с беременными подгрупп ПА и ПВ, так и с беременными группы контроля, $p > 0,05$.

Таблица 8.3 – Сроки родоразрешения женщин
с исходным йодным дефицитом (n / P ± m, %)

Группа \ Срок	≤ 37 недель	38–42 недели	> 42 недель
IA, n = 41	2 4,9 ± 3,4	38 92,7 ± 4,1	1 2,4 ± 2,4
IIA, n = 42	2 4,8 ± 3,3	36 85,7 ± 5,4	4 9,5 ± 4,5 ^к
IB, n = 54	3 5,6 ± 3,1	49 90,7 ± 3,9	2 3,7 ± 2,6
IIB, n = 53	3 5,7 ± 3,2	44 83,0 ± 5,2 ^к	6 11,3 ± 4,4 ^к
IC, n = 29	3 10,3 ± 5,7	26 89,7 ± 5,7 ^с	0 0,0
IIC, n = 30	5 16,7 ± 6,8 ^к	22 73,3 ± 8,1 ^к	3 10,0 ± 5,5 ^к
K, n = 59	3 5,1 ± 2,9	55 93,2 ± 3,3	1 1,7 ± 1,7
Примечания. 1. ^к – различия с группой K статистически достоверны (p < 0,05). 2. ^а – различия с подгруппой IIA статистически достоверны (p < 0,05). 3. ^в – различия с подгруппой IIB статистически достоверны (p < 0,05). 4. ^с – различия с подгруппой IIC статистически достоверны (p < 0,05).			

Подавляющее большинство родов у беременных основной группы происходило в срок (38–41 неделя гестации), аналогично беременным группы контроля и сравнения. Частота своевременных родов составила 38 (92,7 ± 4,1 %), 49 (90,7 ± 3,9 %) и 26 (89,7 ± 5,7 %) случаев, соответственно у беременных IA, IB и IC подгрупп. При этом различия с группой контроля не имели статистически значимого уровня для всех подгрупп, а с группой сравнения для IA и IB подгрупп, p > 0,05.

Частота преждевременных родов (до 37 недель гестации) у беременных в подгруппах IA, IB и IC также не имела статистически значимой разницы (p > 0,05) в сравнении с беременными подгрупп IIA, IIB и IIC и группы контроля, составив 2 (4,9 ± 3,4 %), 3 (5,6 ± 3,1 %) и 3 (10,3 ± 5,7 %) случая, соответственно.

Таким образом, проведенный анализ не выявил существенных различий в длительности гестационного периода у беременных в сравниваемых подгруппах.

Применение разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных основной группы привело к существенному улучшению характера течения родов (Рисунок 8.22).

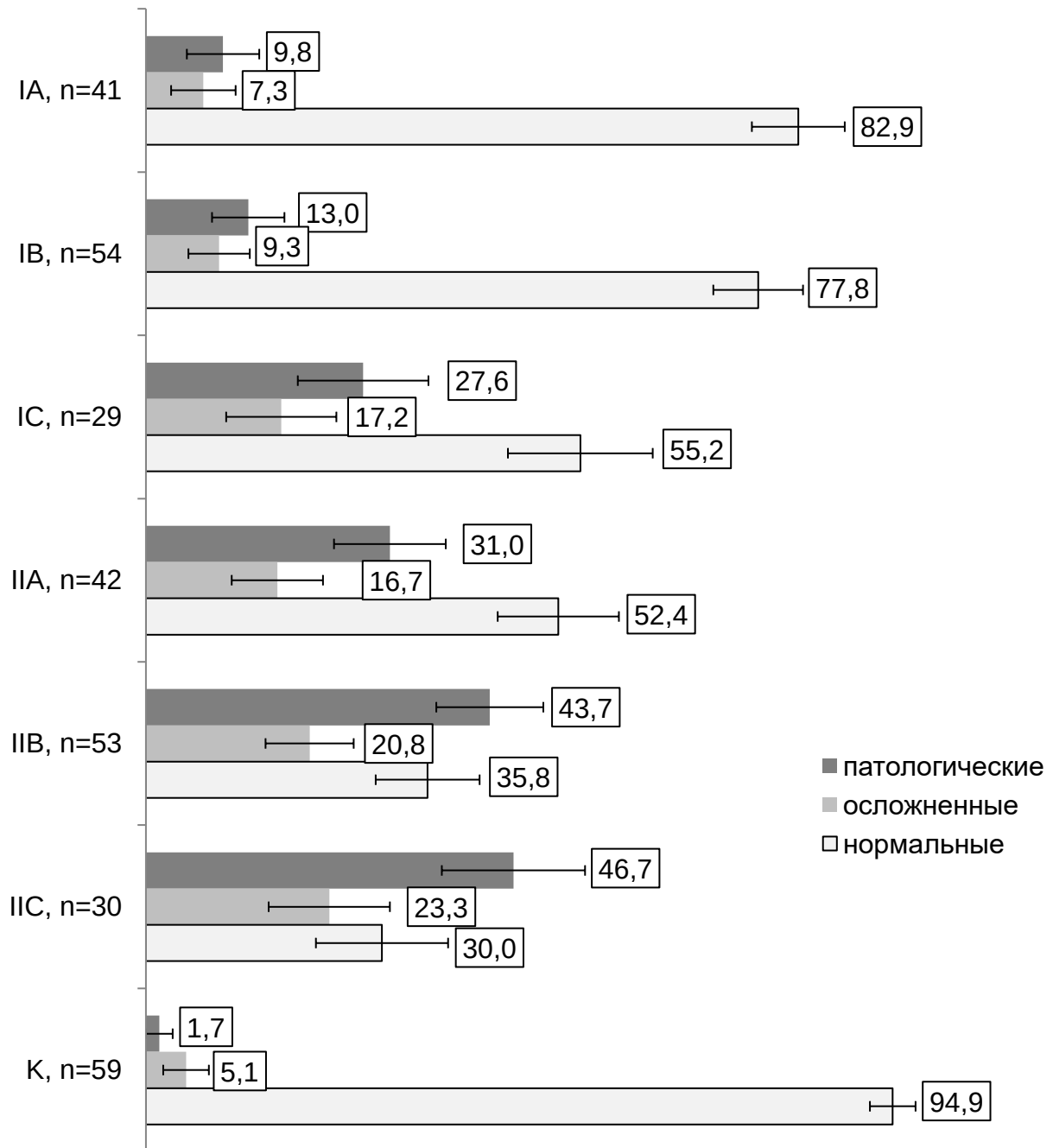


Рисунок 8.22 – Характер течения родов у рожениц с исходным йодным дефицитом (%)

Весьма важным считается статистически значимое увеличение частоты нормальных родов в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC в 1,6; 2,2 и 1,8 раза, составив 34 ($82,9 \pm 5,9 \%$), 42 ($77,8 \pm 5,7 \%$) и 16 ($55,2 \pm 9,2 \%$) случаев, соответственно, $p < 0,05$. В данном случае различия носили статистически значимый уровень и при сопоставлении с показателями группы контроля, в сравнении с которой частота нормальных родов в основной группе была меньшей, $p < 0,05$. Увеличение частоты нормальных родов происходило за счет статистически значимого ($p < 0,05$) уменьшения частоты осложненных и патологических родов в основной группе при сопоставлении с группой сравнения.

Так, частота осложненных и патологических родов в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC уменьшилась в 2,3; 2,2 и 1,4 раза и 3,2; 3,3 и 1,7 раза и составила 3 ($7,3 \pm 4,1 \%$), 5 ($9,3 \pm 3,9 \%$) и 5 ($17,2 \pm 7,0 \%$) случаев осложненных родов и 4 ($9,8 \pm 4,6 \%$), 7 ($13,0 \pm 4,6 \%$) и 8 ($27,6 \pm 8,3 \%$) – патологических родов, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. В сравнении с показателями группы контроля частота осложненных родов была выше лишь в подгруппе IC, $p < 0,05$. Частота же патологических родов у беременных основной группы, будучи меньше при сопоставлении с группой сравнения, все же оставалась выше в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$.

Анализируя эффективность применяемого комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных основной группы на течение родового акта, следует выделить тот факт, что у беременных основной группы не было отмечено гипотонических кровотечений, аналогично группе контроля (Таблица 8.4).

А такое грозное осложнение как дистресс плода в родах у беременных в подгруппах IA, IB и IC встречалось в единичных случаях, а именно, по одному в каждой подгруппе (соответственно $2,4 \pm 2,4 \%$, $1,9 \pm 1,8 \%$ и $3,4 \pm 3,4 \%$), и оказалось в 5,0; 8,9 и 4,9 раза реже в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно.

Таблица 8.4 – Частота и структура осложнений родов у беременных с исходным йодным дефицитом (n / P ± m, %)

Показатель	IA n = 41	IIA n = 42	IB n = 54	IIIB n = 53	IC n = 29	IIIC n = 30	K n = 59
Слабость родовой деятельности, в т.ч.:	2 4,9 ± 3,4 ^A	12 28,6 ± 7,0 ^K	6 11,1 ± 4,3 ^{BK}	18 34,0 ± 6,5 ^K	6 20,7 ± 7,5 ^{KC}	14 46,7 ± 9,1 ^K	2 3,4 ± 2,4
– первичная	1 2,4 ± 2,4 ^A	8 19,0 ± 6,1 ^K	5 9,3 ± 3,9 ^{BK}	11 20,8 ± 5,6 ^K	6 20,7 ± 7,5 ^{KC}	11 36,7 ± 8,8 ^K	2 3,4 ± 2,4
– вторичная	1 2,4 ± 2,4	4 9,5 ± 4,5	1 1,9 ± 1,8 ^B	7 13,2 ± 4,7	0 0,0	3 10,0 ± 5,5	0 0,0
Несвоевременное излитие околоплодных вод	2 4,9 ± 3,4 ^A	7 16,7 ± 5,8	2 3,7 ± 2,6 ^B	12 22,6 ± 5,7	3 10,3 ± 5,7 ^C	12 40,0 ± 8,9	0 0,0
Дистресс плода	1 2,4 ± 2,4 ^A	5 11,9 ± 5,0	1 1,9 ± 1,8 ^B	9 17,0 ± 5,2	1 3,4 ± 3,4 ^C	5 16,7 ± 6,8	0 0,0
Травма родовых путей	1 2,4 ± 2,4	4 9,5 ± 4,5 ^K	1 1,9 ± 1,8 ^B	5 9,4 ± 4,0 ^K	2 6,9 ± 4,7	4 13,3 ± 6,2 ^K	1 1,7 ± 1,7
Нарушение процесса отделения и выделения последа	1 2,4 ± 2,4	2 4,8 ± 3,3	1 1,9 ± 1,8	2 3,8 ± 2,6	2 6,9 ± 4,7	4 13,3 ± 6,2	0 0,0
Гипотоническое кровотечение	0 0,0	1 2,4 ± 2,4	0 0,0	2 3,8 ± 2,6	0 0,0	2 6,7 ± 4,6	0 0,0

Примечания.

1. ^K – различия с группой K статистически значимы (p < 0,05).
2. ^A – различия с подгруппой IIA статистически значимы (p < 0,05).
3. ^B – различия с подгруппой IIIB статистически значимы (p < 0,05).
4. ^C – различия с подгруппой IIIC статистически значимы (p < 0,05).

Наряду с этим достигнуто снижение ряда других осложнений у рожениц основной группы, среди которых – слабость родовой деятельности, как первичная, так и вторичная. Так, частота развития слабости родовой деятельности у рожениц основной группы в сравнении с роженицами группы сравнения уменьшилась в 5,8; 3,1 и 2,3 раза, для рожениц IA, IB и IC подгрупп в сравнении с роженицами IIA, IIB и IIC подгрупп, составив 2 ($4,9 \pm 3,4 \%$), 6 ($11,1 \pm 4,3 \%$) и 6 ($20,7 \pm 7,5 \%$) случаев, соответственно. Для IB и IC подгрупп различия носили статистический характер в сравнении с группой контроля, а для подгрупп IA, IB и IC – в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, $p < 0,05$. У беременных IC подгруппы вторичная слабость родовой деятельности не встречалась, аналогично группе контроля, а частота первичной слабости родовой деятельности, несмотря на отсутствие статистической разницы, была меньшей в сравнении с подгруппой IIC в 1,8 раза, составив 8 ($20,7 \pm 75\%$) случаев. В подгруппах IA и IB частота первичной слабости родовой деятельности уменьшилась в 7,9 и 2,2 раза в сравнении с подгруппами IIA и IIB, составив 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$) и 5 ($9,3 \pm 3,9 \%$) случаев, соответственно, $p < 0,05$. Частота первичной слабости родовой деятельности у рожениц IB и IC подгрупп была большей, чем в группе контроля, $p < 0,05$. Вторичная слабость родовой деятельности была зарегистрирована в 1 случае в каждой (IA и IB) из подгрупп, (соответственно $2,4 \pm 2,4 \%$ и $1,9 \pm 1,8 \%$), что в 3,9 и 6,9 раз реже, в сравнении с подгруппами IIA и IIB, соответственно. Сравнение между подгруппами IB и IIB статистически значимо, $p < 0,05$.

Также отмечено снижение частоты несвоевременного (преждевременного или раннего) излития околоплодных вод у рожениц в подгруппах IA, IB и IC, соответственно в 3,4 раза до 2 ($4,9 \pm 3,4 \%$) случаев, в 6,1 раза до 2 ($3,7 \pm 2,6 \%$) случаев и в 3,9 раза до 3 ($10,3 \pm 5,7 \%$) случаев в сравнении с роженицами подгрупп IIA, IIB и IIC, $p < 0,05$. Следует отметить, что данное осложнение не встречалось у рожениц группы контроля. Нарушение процессов отделения плаценты и выделения последа, не регистрировавшиеся у рожениц группы контроля, у рожениц IA, IB и IC подгрупп отмечены в 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$), 1 ($1,9 \pm 1,8 \%$) и 2 ($6,9 \pm 4,7 \%$) случаях, что

в 2,0; 2,0 и 1,9 раза реже, в сравнении с роженицами ПА, ПВ и ПС подгрупп, соответственно.

Травмы родовых путей встречались во всех подгруппах, но если у родильниц группы сравнения их количество статистически значимо ($p < 0,05$) превышало показатель родильниц группы контроля, то между показателями основной группы и группы контроля различий не установлено. Частота травм родовых путей у родильниц в подгруппах IA, IB и IC составила 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$), 1 ($1,9 \pm 1,8 \%$) и 2 ($6,9 \pm 4,7 \%$) случая, что в 3,9; 4,9 и 1,9 раза меньше в сравнении с подгруппами ПА, ПВ и ПС, соответственно. Для подгруппы IB различие с подгруппой ПВ имело статистически значимый уровень, $p < 0,05$.

Снижение частоты несвоевременного излития околоплодных вод у рожениц основной группы привело к снижению ($p < 0,05$) продолжительности безводного периода в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с роженицами в подгруппах ПА, ПВ и ПС в 1,7 раза до $204,4 \pm 15,0$ мин., в 1,5 раза до $308,4 \pm 17,4$ мин и в 2,5 раза до $405,0 \pm 71,0$ мин., соответственно (Таблица 8.5).

При этом различия продолжительности безводного периода между роженицами основной группы и группы контроля имели статистически значимый уровень, $p < 0,05$. И если минимальная продолжительность безводного промежутка не имела существенных различий при сопоставлении показателей основной группы и группы сравнения, то показатели максимальной продолжительности безводного промежутка имели существенные различия в 2,1; 2,8 и 1,1 раза, соответственно между подгруппами IA, IB, IC и ПА, ПВ, ПС. Отмечено некоторое уменьшение продолжительности родов у женщин в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с подгруппами ПА, ПВ и ПС в 1,2 раза в каждом случае до $438,8 \pm 22,6$; $470,6 \pm 20,4$ и $528,7 \pm 49,9$ мин., соответственно, что не имело статистического различия, $p > 0,05$. Несмотря на снижение частоты осложнений и статистически значимое ($p < 0,05$) снижение объема кровопотери в родах у рожениц основной группы (подгруппы IA, IB и IC) в сравнении с роженицами подгрупп ПА, ПВ и ПС, соответственно в 1,5; 2,2 и 1,04 раза, объем кровопотери в родах в основной группе оставался больше в сравнении с группой контроля и составил $190,0 \pm 17,1$;

180,4 ± 12,0 и 269,7 ± 35,8 мл, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Это может свидетельствовать в пользу снижения тонуса миометрия, как причины послеродовых кровотечений, так и увеличения частоты оперативных пособий и операций в родах в основной группе в сравнении с группой контроля.

Таблица 8.5 – Особенности течения родов у женщин с исходным йодным дефицитом ($M \pm m$, min / max)

Показатель Группа	Длительность родов (мин.)	Длительность безводного периода (мин.)	Кровопотеря (мл)
IA n = 41	438,8 ± 22,6 100,0 / 710,0	204,4 ± 15,0 ^{A K} 30,0 / 430,0	190,0 ± 17,1 ^{A K} 60,0 / 600,0
IIA n = 42	509,9 ± 30,7 75,0 / 1055,0	349,0 ± 29,1 ^K 30,0 / 910,0	275,0 ± 33,9 ^K 150,0 / 1200,0
IB n = 54	470,6 ± 20,4 140,0 / 780,0	308,4 ± 17,4 ^{B K} 30,0 / 770,0	180,4 ± 12,0 ^B 100,0 / 500,0
IIB n = 53	529,2 ± 32,1 ^K 145,0 / 1030,0	449,1 ± 57,0 ^K 25,0 / 2145,0	399,6 ± 32,7 ^K 150,0 / 1100,0
IC n = 29	528,7 ± 49,9 90,0 / 985,0	405,0 ± 71,0 ^{C K} 25,0 / 1935,0	269,7 ± 35,8 ^K 150,0 / 850,0
IIC n = 30	631,5 ± 37,8 ^K 305,0 / 1005,0	1008,6 ± 133,2 ^K 30,0 / 2170,0	280,7 ± 35,4 ^K 150,0 / 800,0
K n = 59	439,7 ± 31,9 155,0 / 1363,0	151,8 ± 18,6 10,0 / 840,0	165,2 ± 8,6 100,0 / 500,0
Примечания. 1. ^K – различия с группой K статистически значимы ($p < 0,05$). 2. ^A – различия с подгруппой IIA статистически значимы ($p < 0,05$). 3. ^B – различия с подгруппой IIB статистически значимы ($p < 0,05$). 4. ^C – различия с подгруппой IIC статистически значимы ($p < 0,05$).			

Отмечено, что, даже на фоне проведения профилактики гестационных осложнений у беременных основной группы, у них сохраняется высокая частота патологических родов с применением оперативных вмешательств. Несмотря на то, что частота оперативных родов у женщин основной группы статистически значимо в сравнении с группой сравнения снизилась, их количество остается статистически значимо большим в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$ (Таблица 8.6).

Таблица 8.6 – Частота и характер оперативных вмешательств в родах у женщин с исходным йодным дефицитом (n / P ± m, %)

Показатель	IА n = 41	IIА n = 42	IB n = 54	IIВ n = 53	IC n = 29	ПC n = 30	K n = 59
Кесарево сечение, в т.ч.: – плановое – ургентное	3 7,3 ± 4,1 АK 1 2,4 ± 2,4 2 4,9 ± 3,4 A	10 23,8 ± 6,6* K 1 2,4 ± 4,0 9 21,4 ± 6,3	4 7,4 ± 3,6 B К 0 0,0 4 7,4 ± 3,6 В	15 28,3 ± 6,2 К 3 5,7 ± 3,2 12 22,6 ± 5,7	4 13,8 ± 6,4 К 1 3,4 ± 3,4 3 10,3 ± 5,7	7 23,3 ± 7,7К 2 6,7 ± 4,6 5 16,7 ± 6,8	1 1,7 ± 1,7 1 1,7 ± 1,7 0 0,0
Вакуум экстракция	0 0,0	0 0,0	1 1,9 ± 1,8 B	5 9,4 ± 4,0	2 6,9 ± 4,7	1 3,3 ± 3,3	0 0,0
Акушерские щипцы	0 0,0	1 2,4 ± 2,4	0 0,0	4 7,5 ± 3,6	0 0,0	2 6,7 ± 4,6	0 0,0
Ревизия полости матки	1 2,4 ± 2,4	2 4,8 ± 3,3	2 3,8 ± 2,6	4 7,5 ± 3,6	2 6,9 ± 4,7	6 20,0 ± 7,3	0 0,0
Примечания. 1. K – различия с группой K статистически значимы ($p < 0,05$). 2. A – различия с подгруппой IIА статистически значимы ($p < 0,05$). 3. B – различия с подгруппой IB статистически значимы ($p < 0,05$). 4. C – различия с подгруппой ПС статистически значимы ($p < 0,05$).							

Это подтверждает тот факт, что йодный дефицит в I триместре гестации служит пусковым механизмом развития патологических изменений в организме беременной, который является причиной гестационных и перинатальных осложнений и не компенсируется дальнейшей дотацией йода. Также это может служить основанием необходимости прегравидарной йодной профилактики.

Следует сразу отметить, что у рожениц в основной группе не проводилась операция по извлечению плода путем наложения акушерских щипцов, аналогично группе контроля, что отличалось от группы сравнения. Также, у рожениц IA подгруппы не проводилось извлечение плода с применением вакуум экстрактора, аналогично роженицам подгруппы IIА и группы контроля.

Использование вакуум экстрактора для извлечения плода у рожениц IB подгруппы было в 4,9 раза реже, а в IC подгруппе в 2,1 раза чаще в сравнении с роженицами IIВ и IIС подгрупп, составив 1 и 2 случая ($1,9 \pm 1,8 \%$ и $6,9 \pm 4,7 \%$, соответственно). Для IB подгруппы данное различие имело значимый уровень, $p < 0,05$.

Наиболее частым оперативным вмешательством во всех группах остается кесарево сечение. Несмотря на то, что его частота у беременных основной группы все же превышала таковую в группе контроля, она была меньшей при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$.

На фоне проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий беременным основной группы, частота кесарева сечения у них в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС была меньшей в 3,3; 3,8 и 1,7 раза, составив 3 ($7,3 \pm 4,1 \%$), 4 ($7,4 \pm 3,6 \%$) и 4 ($13,8 \pm 6,4 \%$) случая, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

У беременных IA подгруппы не отмечено различий в частоте плановых операций кесарево сечение (у 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$) женщины), но имеется статистически значимое снижение частоты urgentных кесаревых сечений в сравнении с беременными IIА подгруппы в 4,4 раза (2 ($4,9 \pm 3,4 \%$) случая), $p < 0,05$. У беременных IB подгруппы плановых операций кесарево сечение не было проведено, а частота urgentных операций кесарево сечение, в сравнении со IIВ

подгруппой была статистически значимо ($p < 0,05$) меньшей в 3,1 раза, составив 4 ($7,4 \pm 3,6 \%$) случая, что отражает снижение частоты возникновения терминальных ургентных состояний, развивающихся в родах у родильниц данной подгруппы.

У беременных IC подгруппы, в сравнении с подгруппой PC отмечено снижение частоты кесаревых сечений, как плановых, так и ургентных в 2,0 и 1,6 раза до 1 ($3,4 \pm 3,4 \%$) и 3 ($10,3 \pm 5,7 \%$) случаев, соответственно плановых и ургентных.

Одним из видов оперативных вмешательств является ревизия полости матки, проводимая в третьем периоде родов или раннем послеродовом периоде, которых не было в группе контроля.

У женщин основной группы их частота, на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий, не имея статистического значения ($p > 0,05$), была меньшей при сопоставлении с женщинами группы сравнения. Так, в IA подгруппе в сравнении со ПА подгруппой частота случаев проведения ревизии полости матки была меньшей в 2,0 раза, составив 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$) случай, в IB подгруппе в сравнении с подгруппой ПВ была также в 2,0 раза меньшей, составив 2 ($3,7 \pm 2,6 \%$) случая, в подгруппе IC в сравнении с подгруппой PC – в 2,9 раза меньшей, составив также 2 ($6,9 \pm 4,7 \%$) случая.

В целом, частота оперативных вмешательств в родах (Рисунок 8.23) в подгруппах IA, IB и IC снизилась в 3,1; 4,1 и 1,9 раза в сравнении с подгруппами ПА, ПВ и PC до 4 ($9,8 \pm 4,6 \%$), 7 ($13,0 \pm 4,6 \%$) и 8 ($27,6 \pm 8,3 \%$) случаев соответственно, $p < 0,05$.

Отмечено улучшение течения послеродового периода на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий у родильниц IA, IB и IC подгрупп в сравнении с родильницами ПА, ПВ и PC подгрупп, а частота встречающихся осложнений была меньшей.

Частота нормального течения послеродового периода у родильниц основной группы имела статистическое отличие ($p < 0,05$) от группы контроля лишь в подгруппе IC (Рисунок 8.24).

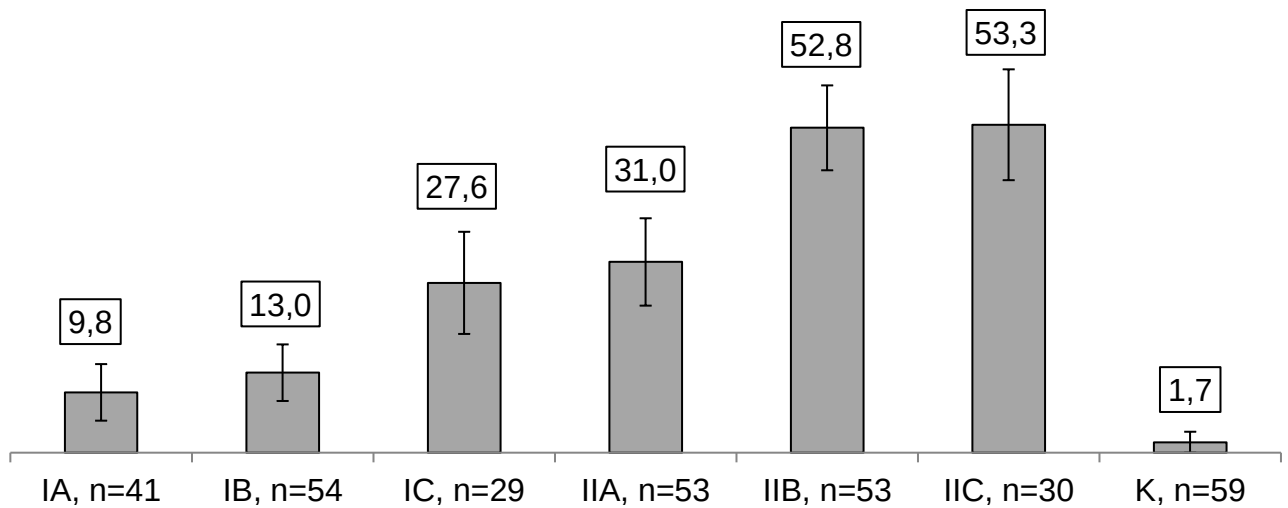


Рисунок 8.23 – Частота оперативных вмешательств в родах у родильниц сравниваемых групп (%)

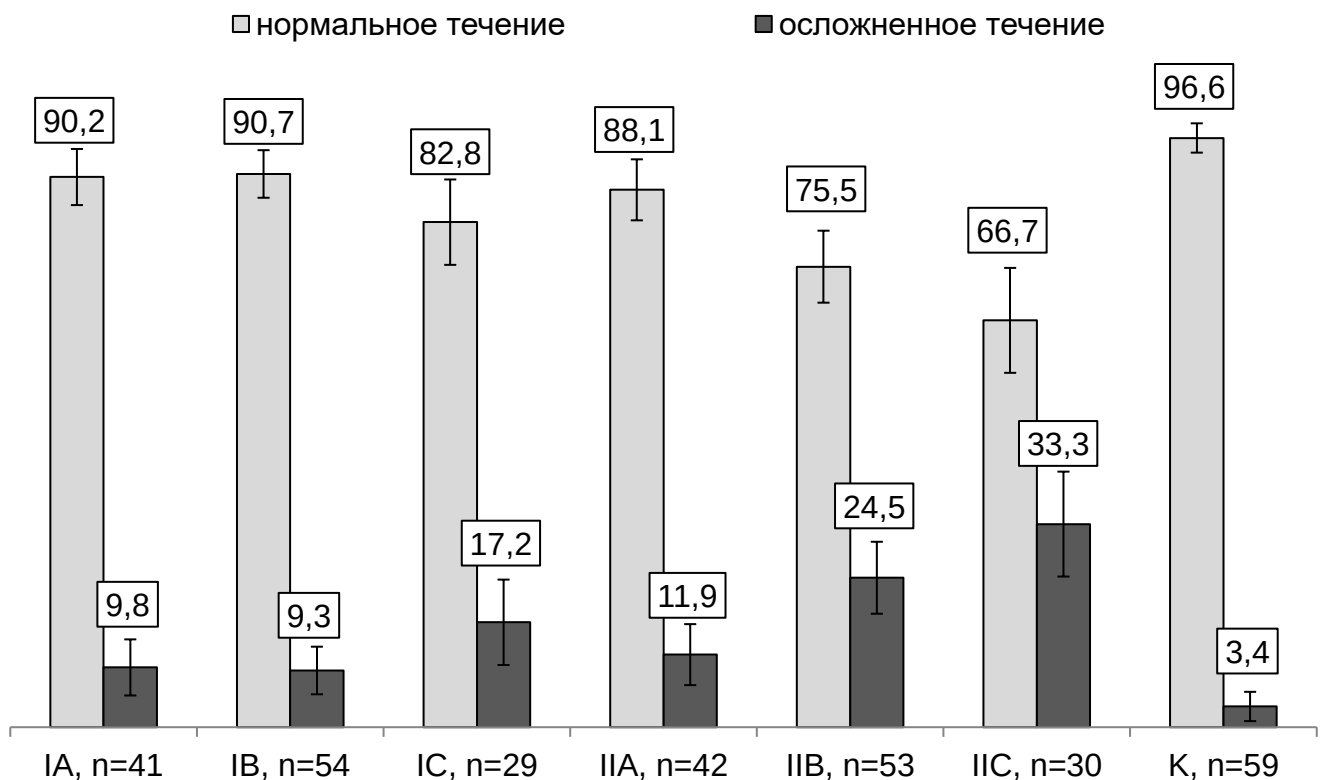


Рисунок 8.24 – Характер течения послеродового периода у родильниц с исходным йодным дефицитом (%)

Частота нормального течения послеродового периода в подгруппе IA в сравнении с подгруппой IIA была выше ($p > 0,05$) в 1,02 раза, составив

37 ($90,2 \pm 4,6$ %) случаев; в подгруппе IB в сравнении с подгруппой IB – в 1,2 раза ($p < 0,05$) выше, составив 49 ($90,7 \pm 3,9$ %) случаев и в подгруппе IC в сравнении с подгруппой IC была также в 1,2 раза выше ($p > 0,05$), составив 24 ($82,8 \pm 7,0$ %) случая. Частота же осложненного течения послеродового периода у родильниц IA, IB и IC подгрупп в сравнении с родильницами IIA, IIB и IIC подгрупп была меньшей в 1,2 раза (4 ($9,8 \pm 4,6$ %) случая), в 2,6 раза (5 ($9,3 \pm 3,9$ %) случаев) и в 1,9 раза (5 ($17,2 \pm 7,0$ %)), соответственно.

Также проведена оценка влияния применяемого лечебно-профилактического комплекса на снижение частоты осложнений послеродового периода у беременных в подгруппах IA, IB и IC (Таблица 8.7).

Таблица 8.7 – Частота и характер осложнений послеродового периода у родильниц с исходным йодным дефицитом ($n / P \pm m$, %)

Группа	Осложнение			
	Анемия	Кровотечение	Эндометриит	Лактостаз
IA n = 41	3 $7,3 \pm 4,1$	0 0,0	0 0,0	1 $2,4 \pm 2,4$
IIA n = 42	4 $9,5 \pm 4,5$	1 $2,4 \pm 2,4$	0 0,0	0 0,0
IB n = 54	5 $9,3 \pm 3,9^B$	1 $1,9 \pm 1,8$	0 0,0	0 0,0
IIB n = 53	11 $20,8 \pm 5,6^K$	1 $1,9 \pm 1,9$	1 $1,9 \pm 1,9$	0 0,0
IC n = 29	5 $17,2 \pm 7,0^K$	0 0,0	0 0,0	0 0,0
IIC n = 30	7 $23,3 \pm 7,7^K$	1 $3,3 \pm 3,3$	2 $6,7 \pm 4,6$	0 0,0
K n = 59	2 $3,4 \pm 2,4$	0 0,0	0 0,0	0 0,0

Примечания.

1. ^K – различия с группой K статистически значимы ($p < 0,05$).
2. ^A – различия с подгруппой IIA статистически значимы ($p < 0,05$).
3. ^B – различия с подгруппой IIB статистически значимы ($p < 0,05$).
4. ^C – различия с подгруппой IIC статистически значимы ($p < 0,05$).

Аналогично группе контроля у родильниц основной группы полностью устранено такое осложнение, как эндометрит, встречающееся в подгруппах IIВ и IIС. Кроме того, у родильниц в подгруппах IA и IC не было отмечено послеродовых кровотечений. А его частота у родильниц в подгруппе IB, составив $1,9 \pm 1,8 \%$ (1 случай), была сопоставима с подгруппой IIВ, $p > 0,05$. В то же время, у 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$) родильницы в подгруппе IA было зарегистрировано не встречающееся у родильниц группы сравнения и III группы, такое осложнение, как лактостаз.

В результате родилось 41, 54 и 29 живых детей, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Мертворождений не было.

При анализе состояния новорожденных основной группы (подгруппы IA, IB и IC) было установлено, что их оценка по шкале Апгар на первой минуте после родов приближалась ($p > 0,05$) к показателю группы контроля и была выше группы сравнения на 6,6 %, 12,7 % и 8,3 %, составив $8,1 \pm 0,2$; $8,0 \pm 0,1$ и $7,8 \pm 0,2$ баллов в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с новорожденными в подгруппах IIA, IIB и IIC, соответственно (Таблица 8.8). Для подгрупп IB и IC установленные различия носили статистически значимый характер, $p < 0,05$.

На пятой минуте после рождения состояние новорожденных в подгруппах IA, IB и IC также характеризовалось более высокой (на 4,6 %, 11,1 % и 1,2 %) оценкой по шкале Апгар в сравнении с новорожденными в подгруппах IIA, IIB и IIC, составив $9,1 \pm 0,1$; $9,0 \pm 0,1$ и $8,8 \pm 0,2$ баллов, соответственно. Также для новорожденных в подгруппах IB и IC различия носили значимый характер, $p < 0,05$. А для новорожденных в подгруппе IA различия носили значимый характер в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$.

Интересен анализ минимальных значений оценки новорожденных по шкале Апгар, характеризующий частоту патологических состояний новорожденных. Так, минимальная оценка по шкале Апгар у новорожденных основной группы составила на первой / пятой минутах в подгруппах IA, IB и IC – 6,0 / 7,0; 6,0 / 7,0 и 7,0 / 7,0 баллов, соответственно, что отличалось от новорожденных в подгруппах IIA, IIB и IIC.

Таблица 8.8 – Оценка новорожденных по шкале Апгар от матерей с исходным йодным дефицитом (баллов)

Оценка		1-я минута	5-я минута
Группа			
IA (n = 41)	M ± m	8,1 ± 0,2	9,1 ± 0,1 ^К
	min / max	6,0 / 10,0	7,0 / 10,0
IIA (n = 42)	M ± m	7,6 ± 0,2	8,7 ± 0,2
	min / max	3,0 / 9,0	5,0 / 10,0
IB (n = 54)	M ± m	8,0 ± 0,1 ^В	9,0 ± 0,1 ^В
	min / max	6,0 / 10,0	7,0 / 10,0
IIB (n = 53)	M ± m	7,1 ± 0,2 ^К	8,1 ± 0,2 ^К
	min / max	4,0 / 9,0	5,0 / 10,0
IC (n = 29)	M ± m	7,8 ± 0,2 ^С	8,8 ± 0,2 ^С
	min / max	6,0 / 9,0	7,0 / 10,0
IIC (n = 30)	M ± m	7,2 ± 0,2 ^К	8,7 ± 0,2 ^К
	min / max	5,0 / 9,0	6,0 / 10,0
К (n = 59)	M ± m	7,9 ± 0,1	8,8 ± 0,1
	min / max	6,0 / 10,0	7,0 / 10,0
Примечания.			
1. ^К – статистически значимое различие (p < 0,05) с группой К.			
2. * – статистически значимое различие (p < 0,05) между триместрами.			
3. ^А – статистически значимое различие (p < 0,05) с подгруппой IIA.			
4. ^В – статистически значимое различие (p < 0,05) с подгруппой IIB.			
5. ^С – статистически значимое различие (p < 0,05) с подгруппой IIC.			

Тем самым установлено, что у матерей основной группы, проводивших лечение и профилактику гестационных и перинатальных осложнений по разработанной нами методике, частота рождения детей в состоянии асфиксии была значимо (p < 0,05) меньшей при сопоставлении с группой сравнения и составила 2 (4,9 ± 3,4 %), 2 (3,7 ± 2,6 %) и 1 (3,4 ± 3,4 %) случай, соответственно в подгруппах IA, IB и IC, что в 2,4; 6,6 и 7,9 раза меньше в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно (Рисунок 8.25).

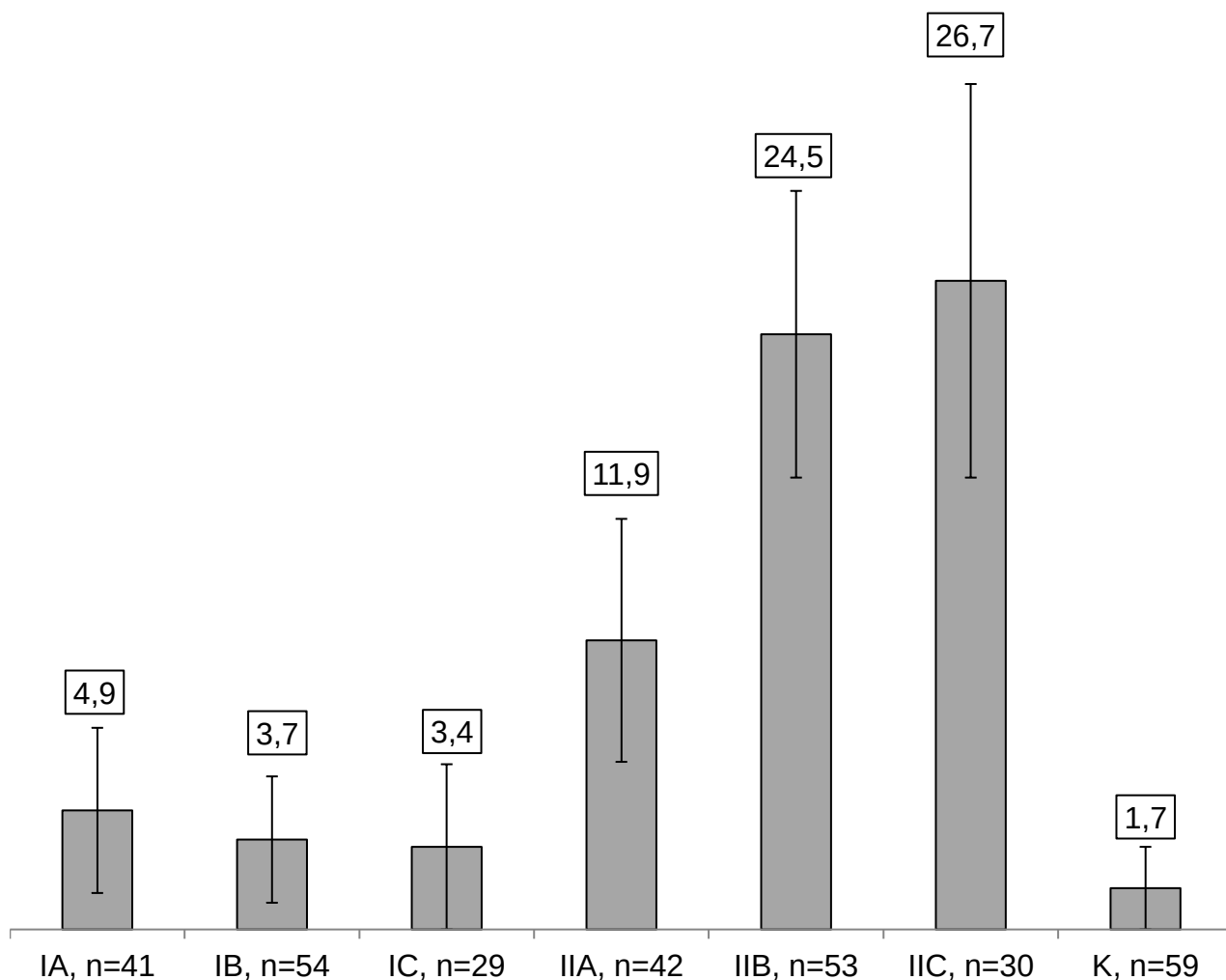


Рисунок 8.25 – Частота рождения новорожденных в состоянии асфиксии у матерей с исходным йодным дефицитом (%)

Во всех случаях это была асфиксия средней степени тяжести. Рождения детей в состоянии тяжелой асфиксии у матерей основной группы не наблюдалось, в отличие от группы сравнения (в подгруппе IIА). Таким образом, у матерей основной группы в подавляющем большинстве случаев родились новорожденные без асфиксии, а именно, у 39 ($95,1 \pm 3,4 \%$), 52 ($96,3 \pm 2,6 \%$) и 28 ($96,6 \pm 3,4 \%$) женщин в подгруппах IА, IВ и IС, что в 1,1; 1,3 и 1,3 раз больше в сравнении с аналогичными показателями подгрупп IIА, IIВ и IIС, соответственно (Рисунок 8.26). Для подгрупп IВ и IС различия носили статистически значимый характер, $p < 0,05$.

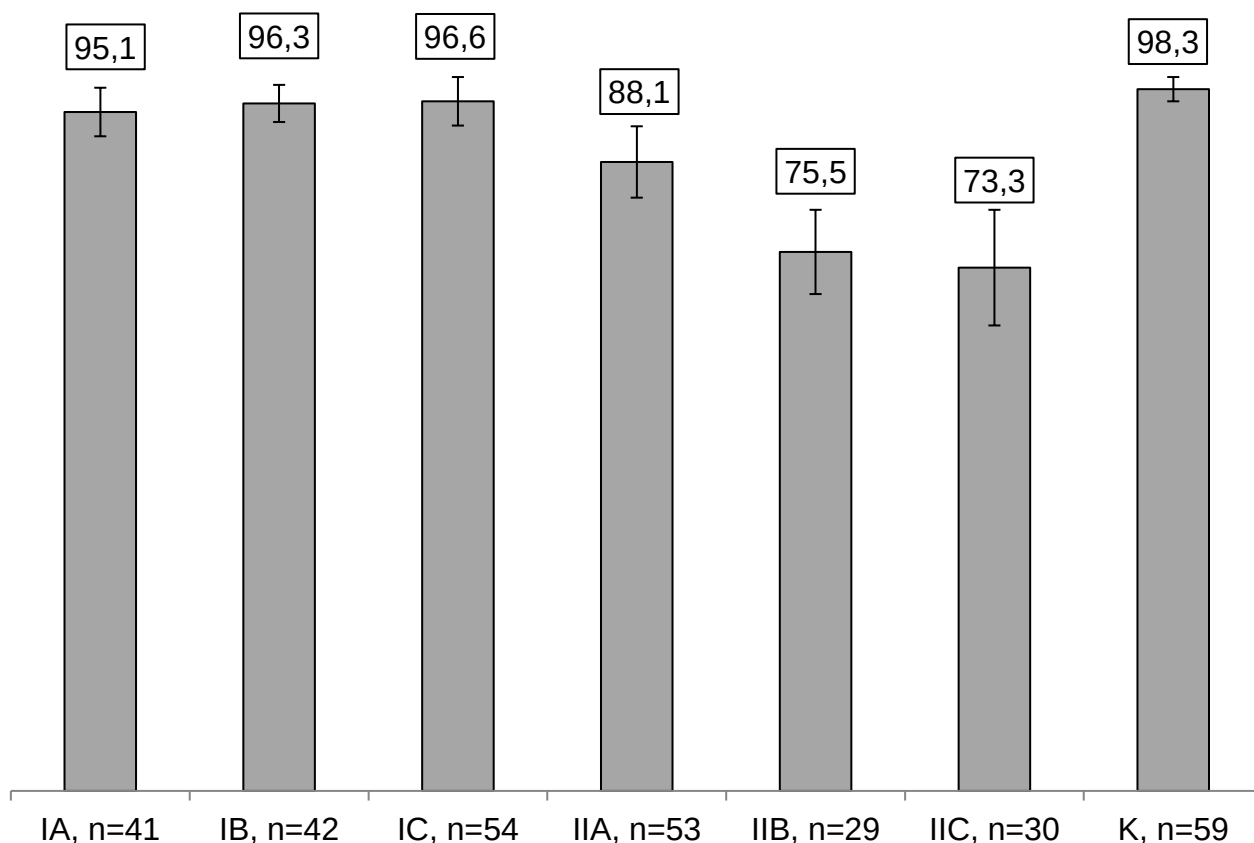


Рисунок 8.26 – Частота рождения новорожденных без асфиксии у матерей с исходным йодным дефицитом (%)

Синдром дыхательных расстройств, регистрировавшийся у новорожденных группы сравнения, не встречался в группе контроля и в подгруппе IA. В подгруппах IB и IC его встречаемость была в 2,0 раза меньше, чем в подгруппах IIB и IIC, составив по одному случаю (соответственно, $1,9 \pm 1,8 \%$ и $3,4 \pm 3,4 \%$).

У новорожденных основной группы при сопоставлении с новорожденными группы сравнения меньшей также оказалась частота таких патологических состояний, как рождение детей с признаками ЗРП и морфофункциональной незрелости, что отражает особенность их внутриутробного развития.

Положительное влияние разработанного дифференцированного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений на функционирование плацентарного комплекса отражает меньшая частота регистрации ЗРП у беременных основной группы (Рисунок 8.27). Так, ЗРП

регистрировалась в подгруппе IA в сравнении с подгруппой IIА в 2,4 раза реже, составив 2 ($4,9 \pm 3,4$ %) случая, в подгруппе IB в сравнении с подгруппой IIВ – в 4,6 раза реже, составив 2 ($3,7 \pm 2,6$ %) случая и в подгруппе IC в сравнении с подгруппой IIС – в 6,9 раза реже, составив 1 ($3,4 \pm 3,4$ %) случай, несмотря на то, что во всех случаях частота данного осложнения в основной группе превышала ее частоту в группе контроля, $p > 0,05$. А для подгрупп IB и IC различия имели значимый уровень и в сравнении с подгруппами IIВ и IIС, $p < 0,05$.

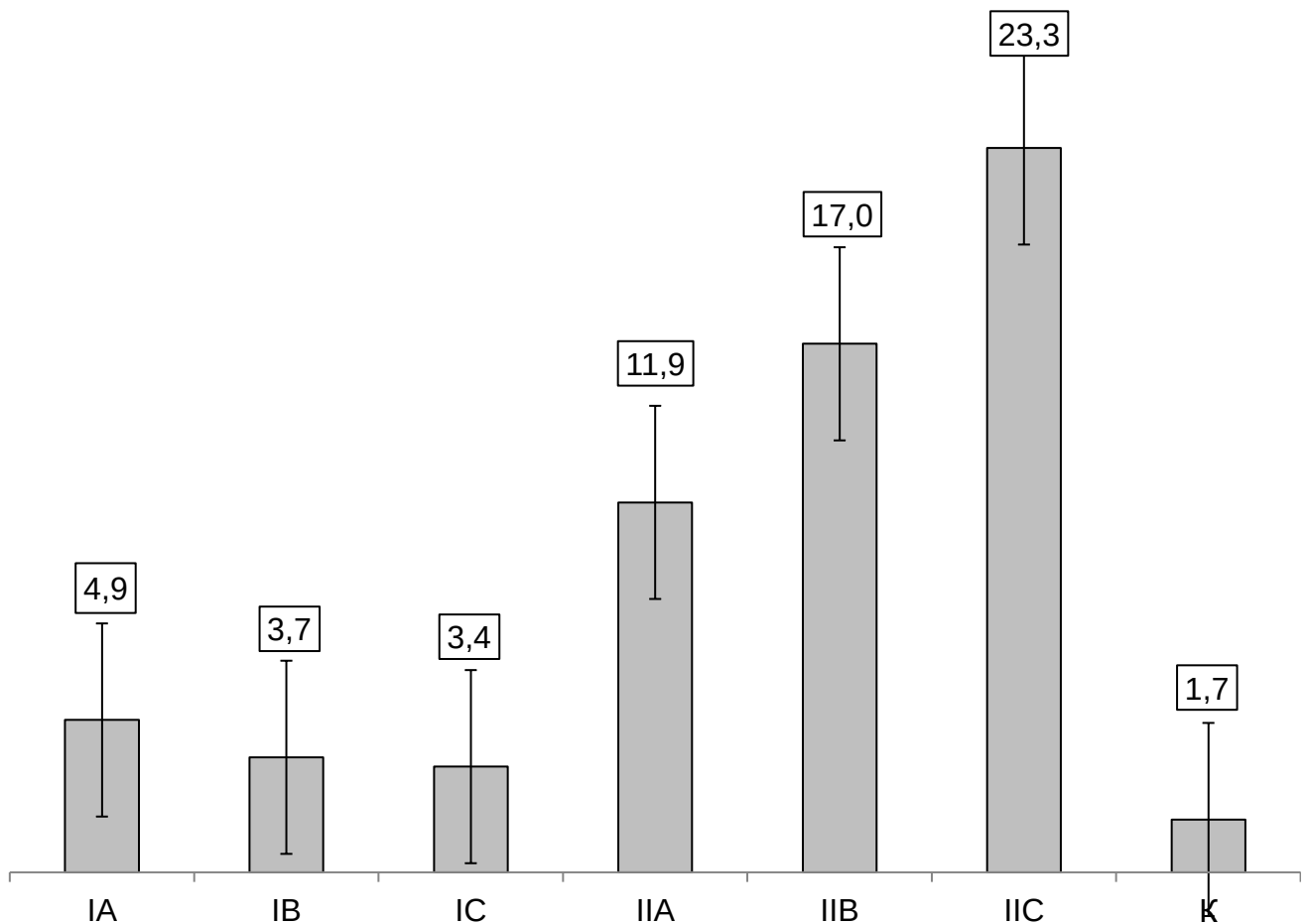


Рисунок 8.27 – Частота развития ЗРП у матерей с исходным йодным дефицитом (%)

С признаками морфофункциональной незрелости родилось в 1,9 раза меньше новорожденных в подгруппе IA в сравнении с подгруппой IIА, составив 2 ($4,9 \pm 3,4$ %) случая, в подгруппе IB в сравнении с подгруппой IIВ в 1,7 раза

меньше, составив 3 ($5,6 \pm 3,1$ %) случая и в подгруппе IC в сравнении с подгруппой IIС в 1,6 раза меньше, составив 3 ($10,3 \pm 5,7$ %) случая (Рисунок 8.28). Во всех случаях различия не имели статистически значимого уровня, $p > 0,05$.

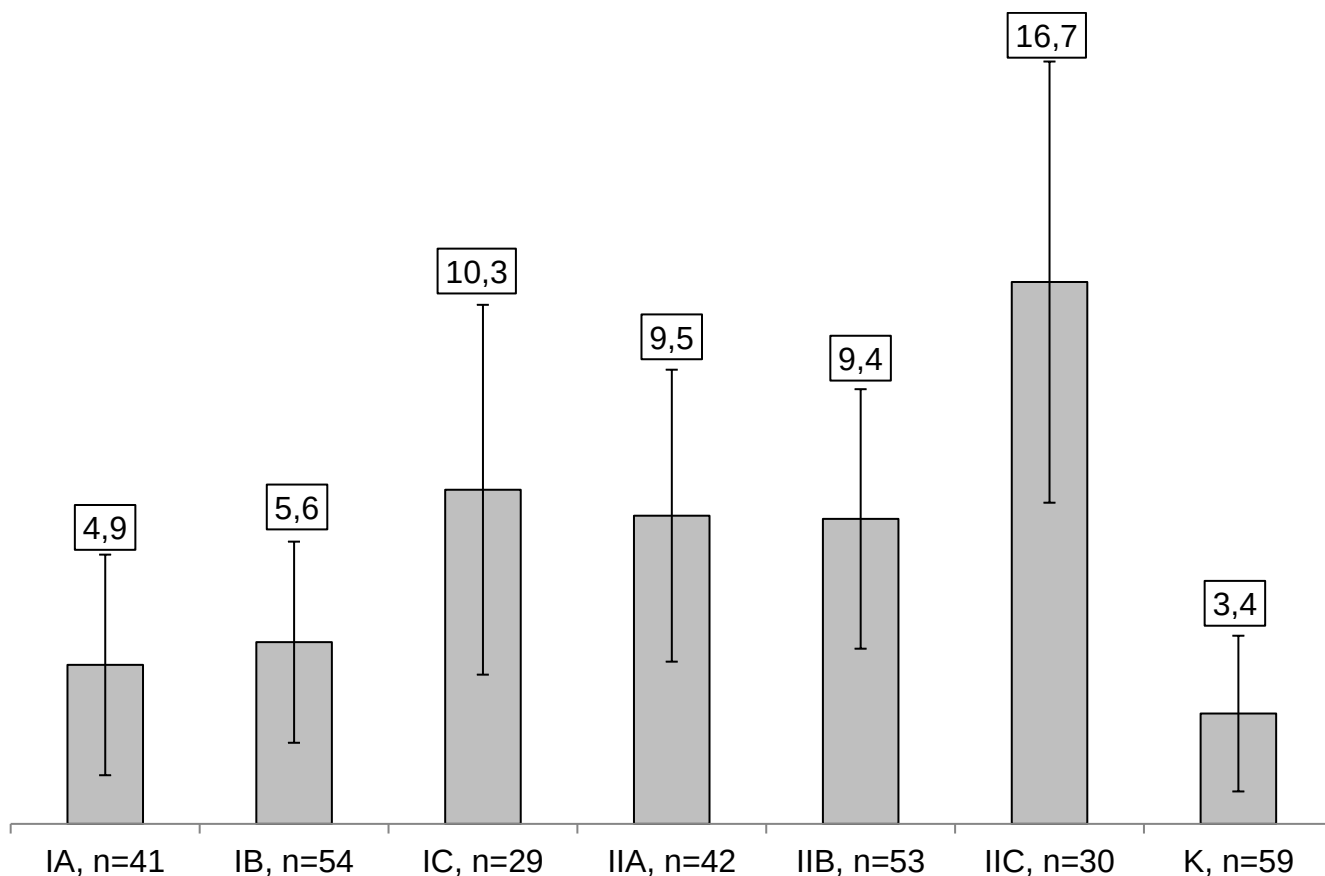


Рисунок 8.28 – Частота развития морфофункциональной незрелости новорожденных у матерей с исходным йодным дефицитом (%)

У матерей в подгруппах IA, IB и IC, также как и в группе контроля, в отличие от группы сравнения не зарегистрировано рождения новорожденных с травмами.

Признаки ЗРП и морфофункциональной незрелости новорожденных коррелируют с показателями их массы тела и длины. Аналогично группе сравнения нами не установлено значимого ($p > 0,05$) отличия массы тела новорожденных при сопоставлении с группами контроля и сравнения, которая составила $3435,7 \pm 60,2$; $3436,6 \pm 57,2$ и $3451,2 \pm 94,7$ г, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Однако анализ минимальных значений массы тела новорожденных в подгруппах IA, IB и

IC установил, что статистическая разница с группой контроля имеется при сопоставлении результатов в подгруппах IB и IC, а в подгруппах IA и IB в сравнении с подгруппами IIА и IIВ, $p < 0,05$. Так минимальные показатели массы тела новорожденных в подгруппах IA, IB и IC составили 2750,0; 2100,0 и 2050,0 г, соответственно.

Средние показатели длины тела новорожденных у беременных основной группы не имели статистической ($p > 0,05$) разницы с группой контроля и группой сравнения. В подгруппах IA, IB и IC средняя длина тела новорожденных составила $54,1 \pm 0,4$; $53,5 \pm 0,3$ и $53,4 \pm 0,6$ см, соответственно. Разница ($p < 0,05$) была выявлена при сопоставлении результатов минимальных значений длины тела новорожденных в подгруппах IA и IB (49,0 и 47,0 см) в сравнении с подгруппами IIА и IIВ (46,0 и 40,0 см), соответственно, что также отражает адекватность проводимой терапии у беременных основной группы. В подгруппе IC этот показатель равнялся показателю подгруппы IIC, составив 46,0 см.

8.3. Морфологическая характеристика последов родильниц основной группы

При макроскопическом изучении последов родильниц основной группы установлено, что амнион хориальной пластинки в подавляющем большинстве случаев гладкий, серо-розового цвета, аналогично последам родильниц III группы. Однако, в ряде случаев отмечался его желтоватый оттенок характерный плацентарной недостаточности. Характер распределения сосудов в подавляющем числе случаев рассыпной, редко – магистральный. Плодные оболочки тонкие, гладкие, полупрозрачные, серо-розового цвета, изредка желтоватого. Материнская поверхность плаценты, аналогично III группе и группе сравнения, представлена равномерным котиледонным рисунком (до 20 котиледонов). В подавляющем большинстве случаев на материнской поверхности плаценты в незначительном количестве выявлялись кальцинаты разной плотности, в основном небольшого размера, свертки крови темного цвета, которые легко снимались при касании. На

разрезах через всю толщу плацент наблюдались небольшие свертки крови, которые также легко снимались, а часть плаценты была равномерно полнокровная. Частота выявления острых, подострых и старых геморрагических инфарктов, описанных в последах родильниц группы сравнения, в плацентах родильниц основной группы была весьма несущественна.

У родильниц основной группы (подгруппы IA, IB и IC), которым проводилась профилактика и лечение гестационных и перинатальных осложнений согласно разработанного дифференцированного подхода, статистически значимо ($p < 0,05$) чаще, в сравнении с родильницами III группы, регистрировались аномальные формы плаценты (в виде неправильного диска) (Таблица 8.9). Так, аномальные формы плаценты встречались в 12 ($29,3 \pm 7,1 \%$), 17 ($31,5 \pm 6,3 \%$) и 10 ($34,5 \pm 8,8 \%$) случаях в подгруппах IA, IB и IC, что в 4,3; 4,6 и 5,1 раза чаще в сравнении с III группой, соответственно. При этом не отмечалось статистической разницы ($p > 0,05$) данного показателя с плацентами родильниц группы сравнения, соответственно между подгруппами IA и IIA, IB и IIB и IC и IIC.

На фоне выявления аномалий формы плаценты, было установлено формирование добавочной дольки плаценты у одной родильницы в каждой из подгрупп IA и IB ($2,4 \pm 2,4 \%$ и $1,9 \pm 1,8 \%$, соответственно). В подгруппе IC формирование добавочной дольки плаценты не регистрировалось. Не установлено статистической ($p > 0,05$) разницы встречаемости данного феномена между подгруппами IA и IIA, IB и IIB, а также между подгруппами основной группы и группой контроля.

Аналогично группе сравнения у родильниц основной группы статистически чаще, в сравнении с III группой, в последах были отмечены аномалии прикрепления пуповины (парацентральное или краевое), $p < 0,05$. В подгруппах IA, IB и IC данные изменения встречались в 11 ($26,8 \pm 6,9 \%$), 18 ($33,3 \pm 6,4 \%$) и 11 ($37,9 \pm 9,0$) случаях, соответственно, что в 3,2; 3,9 и 4,5 раза чаще, в сравнении с III группой при отсутствии различий с группой сравнения.

Таблица 8.9 – Структурные особенности последов родильниц с исходным йодным дефицитом

Показатель	Основная группа			Группа сравнения			III группа n = 59
	IA n = 41	IB n = 54	IC n = 29	IIA n = 42	IIB n = 53	IIC n = 30	
Масса, г (M ± m)	495,9 ± 7,7 ^A	497,5 ± 8,5 ^B	508,5 ± 7,8 ^{C K}	553,9 ± 13,6 ^K	603,5 ± 7,6 ^K	581,3 ± 6,9 ^K	486,2 ± 5,3
Толщина, мм (M ± m)	22,0 ± 0,5 ^A	22,9 ± 0,4 ^{B K}	24,6 ± 0,4 ^{C K}	25,6 ± 0,4 ^K	27,4 ± 0,4 ^K	26,02 ± 0,6 ^K	21,9 ± 0,3
Диаметр, см (M ± m)	21,1 ± 0,3 ^K	21,3 ± 0,2 ^{B K}	21,8 ± 0,5 ^K	20,5 ± 0,3	22,2 ± 0,2 ^K	22,9 ± 0,3 ^K	19,8 ± 0,2
ППИ ед. (M ± m)	0,14 ± 0,002 ^A	0,15 ± 0,002 ^{B K}	0,15 ± 0,01 ^C	0,16 ± 0,005 ^K	0,18 ± 0,005 ^K	0,19 ± 0,01 ^K	0,14 ± 0,002
Добавочная долька (n / P ± m, %)	1 2,4 ± 2,4	1 1,9 ± 1,8	0 0,0	1 2,4 ± 2,4	2 3,8 ± 2,6	1 3,3 ± 3,3	1 1,7 ± 1,7
Аномалия формы (n / P ± m, %)	12 29,3 ± 7,1 ^K	17 31,5 ± 6,3 ^K	10 34,5 ± 8,8 ^K	12 28,6 ± 7,0 ^K	18 34,0 ± 6,5 ^K	11 36,7 ± 8,8 ^K	4 6,8 ± 3,3
Аномалия прикрепления пуповины (n / P ± m, %)	11 26,8 ± 6,9 ^K	18 33,3 ± 6,4 ^K	11 37,9 ± 9,0 ^K	12 28,6 ± 7,0 ^K	16 30,2 ± 6,3 ^K	12 40,0 ± 8,9 ^K	5 8,5 ± 3,6
Патология пуповины в т.ч., (n / P ± m, %):	5 12,2 ± 5,1 ^A	11 20,4 ± 5,5 ^{B K}	9 31,0 ± 8,6 ^K	12 28,6 ± 7,0 ^K	23 43,4 ± 6,8 ^K	13 43,3 ± 9,0 ^K	3 5,1 ± 2,9
– един. артерия	0 0,0	0 0,0	1 3,4 ± 3,4	1 2,4 ± 2,4	0 0,0	2 6,7 ± 4,6	0 0,0
– истинный узел	0 0,0	0 0,0	0 0,0	0 0,0	1 1,9 ± 1,9	0 0,0	0 0,0

Продолжение Таблицы 8.9

Показатель	Основная группа			Группа сравнения			III группа n = 59
	IA n = 41	IB n = 54	IC n = 29	IIA n = 42	IIB n = 53	IIC n = 30	
– ложный узел	1 2,4 ± 2,4	2 3,7 ± 2,6	0 0,0	1 2,4 ± 2,4	2 3,8 ± 2,6	1 3,3 ± 3,3	0 0,0
– патологическая извитость	4 9,8 ± 4,6 ^A	9 16,7 ± 5,1 ^{BK}	8 27,6 ± 8,3 ^K	10 23,8 ± 6,6 ^K	20 37,7 ± 6,7 ^K	10 33,3 ± 8,6 ^K	3 5,1 ± 2,9

Примечания.

- ^K – различия с группой K статистически значимы (p < 0,05).
- ^A – различия с подгруппой IIА статистически значимы (p < 0,05).
- ^B – различия с подгруппой IIВ статистически значимы (p < 0,05).
- ^C – различия с подгруппой IIС статистически значимы (p < 0,05).

Наряду с этим, в 5 ($12,2 \pm 5,1 \%$), 11 ($20,4 \pm 5,5 \%$) и 9 ($31,0 \pm 8,6 \%$) случаях в последах родильниц IA, IB и IC подгрупп, соответственно, была зарегистрирована различная патология пуповины. Важно отметить, что частота данной патологии в последах родильниц основной группы статистически ($p > 0,05$) не отличалась от ее частоты в последах родильниц группы сравнения, при наличии статистической разницы ($p < 0,05$) с последами родильниц III группы. Таким образом, частота патологии пуповины у родильниц в подгруппах IA, IB и IC превышала ее частоту в III группе в 2,4; 4,0 и 6,1 раза, соответственно между подгруппой IA и III группой, IB и III группой, IC и III группой.

Наиболее частой из регистрирующейся патологии пуповины была патологическая извитость сосудов, которая выявлялась в 4 ($9,8 \pm 4,6 \%$), 9 ($16,7 \pm 5,1 \%$) и 8 ($27,6 \pm 8,3 \%$) случаях в последах родильниц подгрупп IA, IB и IC, что в 1,9; 3,3 и 5,4 раза чаще, чем в последах родильниц III группы, соответственно. При этом статистически значимая разница ($p < 0,05$) с группой контроля отмечена в подгруппах IB и IC, а в подгруппах IA и IB с подгруппами IIA и IIB, $p < 0,05$.

Несмотря на то, что аплазию артерии пуповины лишь условно можно считать патологическим состоянием, данная аномалия формирования сосудов пуповины была зарегистрирована в последе лишь одной родильницы основной группы в подгруппе IC ($3,4 \pm 3,4 \%$) и не встречалась в последах родильниц III группы и в последах родильниц IIB подгруппы группы сравнения.

Истинный узел пуповины, как крайне редкая патология, не регистрировался в последах родильниц основной группы. Ложные же узлы пуповины не встречались в последах родильниц III группы и в подгруппе IC. В последах родильниц IA и IB подгрупп было зарегистрировано 1 ($2,4 \pm 2,4 \%$) и 2 ($3,7 \pm 2,6 \%$) случая ложного узла пуповины, что не имело статистической разницы ($p > 0,05$) в сравнении с подгруппами IIA и IIB, соответственно.

Наряду с установленными особенностями последов родильниц основной группы при органометрическом анализе было установлено, что масса плацент родильниц в подгруппах IA, IB и IC составила $495,9 \pm 7,7$; $497,5 \pm 8,5$ и

508,5 ± 7,8 г, соответственно. Во всех случаях масса плацент родильниц основной группы была статистически значимо меньшей при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$. Для подгрупп IA и IB различия с III группой не носили значимый ($p > 0,05$) характер. В подгруппе IC масса плаценты статистически значимо ($p < 0,05$) превышала ее массу в III группе. Данный факт свидетельствует в пользу выраженных компенсаторных изменений в плацентах беременных IC подгруппы. При сопоставлении массы плацент родильниц основной группы и группы сравнения было установлено, что плаценты родильниц основной группы имели статистически меньшую массу на 10,5 %, на 17,6 % и на 12,5 %, соответственно при сравнении между подгруппами IA и IIA, IB и IIB, IC и IIC.

При проведении анализа толщины плацент было установлено, что у родильниц IA, IB и IC подгрупп она составила $22,0 \pm 0,5$; $22,9 \pm 0,4$ и $24,6 \pm 0,4$ см, при этом имелись статистические различия с подгруппами IIA, IIB и IIC, а для подгрупп IB и IC и в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. Толщина плацент родильниц в подгруппах IA, IB и IC была меньше в сравнении с толщиной плацент в подгруппах IIA, IIB и IIC на 14,0; 16,4 и 5,5 %, соответственно. В то же время, толщина плацент родильниц основной группы была большей в сравнении с группой контроля.

Диаметр плацент родильниц основной группы был больше ($p < 0,05$) в сравнении с III группой на 6,6 %; 7,6 % и 10,1 %, составив в подгруппах IA, IB и IC $21,1 \pm 0,3$; $21,3 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,5$ см, соответственно. Различия с группой сравнения носили значимый ($p < 0,05$) характер в подгруппе IB.

Плацентарно-плодовый индекс (ППИ) составил $0,14 \pm 0,002$; $0,15 \pm 0,002$ и $0,15 \pm 0,01$ ед., соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Во всех случаях уровень ППИ в подгруппах IA, IB и IC был меньше ($p < 0,05$) на 12,5 %; 16,7 % и 21,1 % в сравнении с его уровнем в подгруппах IIA, IIB и IIC, соответственно. А с группой контроля статистические различия ППИ отмечены лишь в подгруппе IB, $p < 0,05$.

Таким образом, выявленные макроскопические особенности последов родильниц основной группы и их отличие от последов родильниц III группы, могут

свидетельствовать о нарушении процессов формирования плаценты, пуповины и плодных оболочек в I триместре гестации, что, вероятно, обусловлено наличием ЙД, как в прегравидарном периоде, так и в I триместре гестации, аналогично группе сравнения.

Гистологическое исследование плацент родильниц I группы не выявило существенных изменений по сравнению с морфологическими данными плацент контрольной группы. В ворсинчатом хорионе выявлялись ворсины, которые соответствуют различным уровням разветвления ворсинчатого дерева. Между хориальной и базальной пластинками преобладали опорные ворсины I и II порядка (субхориальная зона), а также определялись опорные ворсины III порядка, большое количество промежуточных дифференцированных или терминальных ворсин (срединная зона). В то же время, в субдецидуальной зоне преобладали терминальные ветви и изредка якорные ворсины, которые по калибру чаще соответствовали опорным ветвям III порядка или промежуточным дифференцированным ветвям и через тонкий слой фибриноида соединялись с децидуальной оболочкой.

Так же, как и в III группе, строма хорошо развита в больших и средних ворсинах и слабо развита в терминальных ворсинах. В ворсинах большого размера хорошо определялись периваскулярные соединительнотканые муфты, содержащие в своем составе более молодой коллаген.

Плаценты женщин I группы в большинстве препаратов характеризуются умеренным кровенаполнением артериальных и венозных сосудов стволовых ворсин с наличием в их просветах небольшого количества эритроцитов, часть из которых занимают центральное положение, часть – располагается пристеночно в виде мелких агглютинатов. Эндотелиальный слой сохранен и представлен уплощенными клетками, лежащими на четко выраженной, неизменной базальной мембране.

На Рисунке 8.29 показаны артерии стволовых ворсин плацент родильниц IA подгруппы.

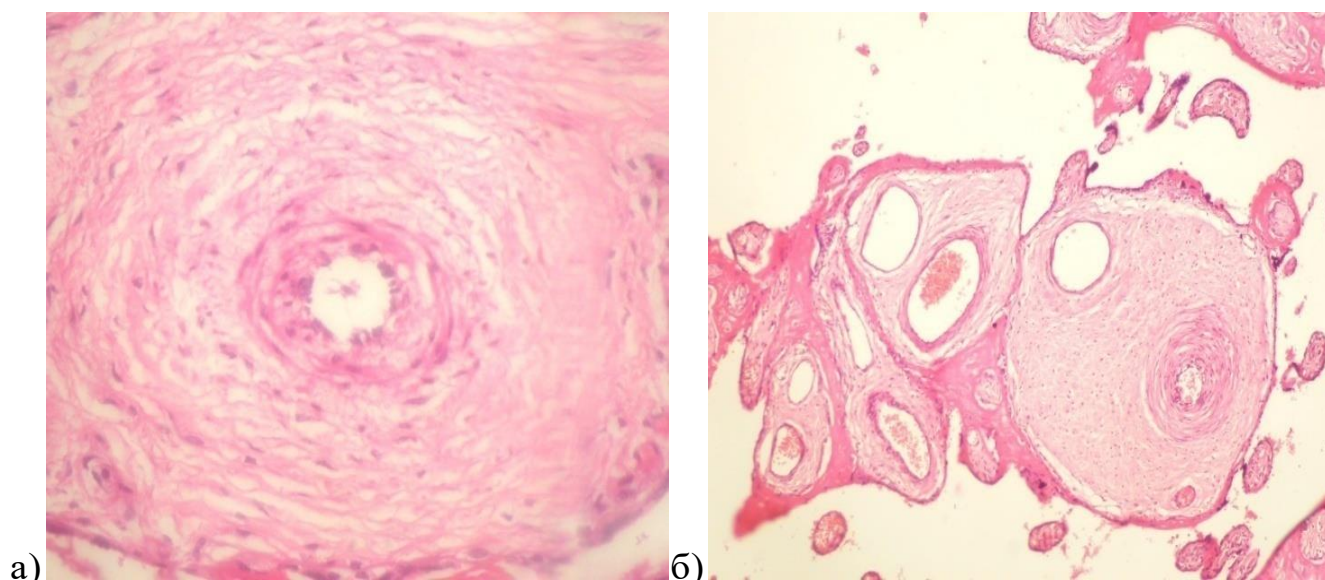


Рисунок 8.29 – Стволовые ворсины с дистрофическими изменениями единичных эндотелиоцитов артерий (а) и неравномерным кровенаполнением венных сосудов (б).

Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 400$, б) $\times 400$.

У родильниц IA подгруппы в артериях некоторых стволовых ворсин I и II порядка выявлены дистрофические изменения единичных эндотелиоцитов (Рисунок 8.29 (а)).

Кроме того, некоторые данные эндотелиоциты принимают округлую форму и слегка выпячиваются в просвет сосуда, ядра их становятся гипохромные. Венозная сеть неравномерного кровенаполнения с незначительным расширением сосудов, увеличением межэндотелиальных щелей и сохраненной внутренней выстилкой (Рисунок 8.29).

В подгруппе IV отмечается умеренно выраженный спазм единичных артерий опорных ворсин I и II порядка с оптически пустыми просветами или наличием небольшого числа эритроцитов, располагающихся в центральной части сосуда (Рисунок 8.30 (а)).

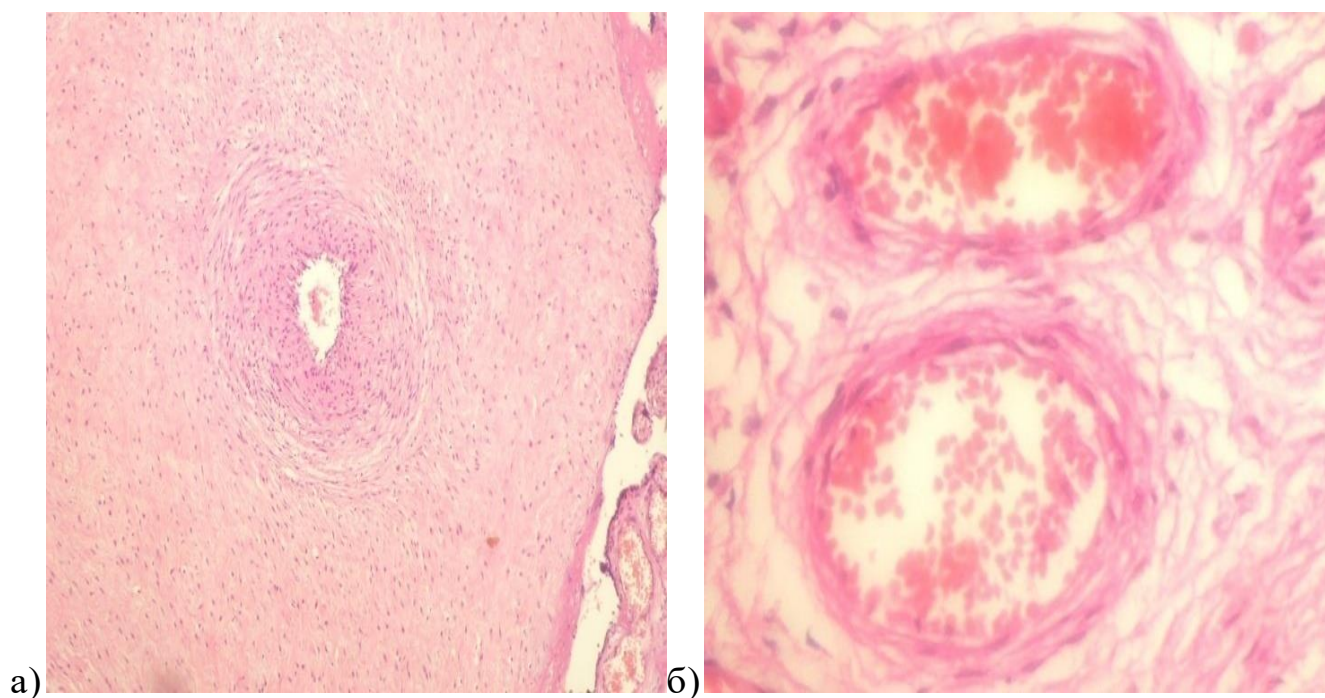


Рисунок 8.30 – Стволовые ворсины с умеренным спазмом артерий (а), полнокровием и слабым расширением вен с мелкими пристеночными агглютинационными тромбами в их просветах (б).

Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 200$, б) $\times 400$.

Большинство венозных сосудов стволовых ворсин сохраняют свою форму и размеры, часть из них умеренно расширена и заполнена эритроцитами с явлениями стаза.

Эндотелиальная выстилка сосудов стволовых ворсин на большем протяжении сохранена, выявляются единичные сосуды с дистрофическими изменениями и десквамацией единичных эндотелиальных клеток. В этих сосудах в участках отсутствия эндотелиоцитов располагаются мелкие пристеночные агглютинационные тромбы (Рисунок 8.30 (б)).

В подгруппе IC усиливается неравномерность кровенаполнения сосудистой системы стволовых ворсин с усилением спазма артериального русла и эктазией венозных сосудов (Рисунок 8.31).

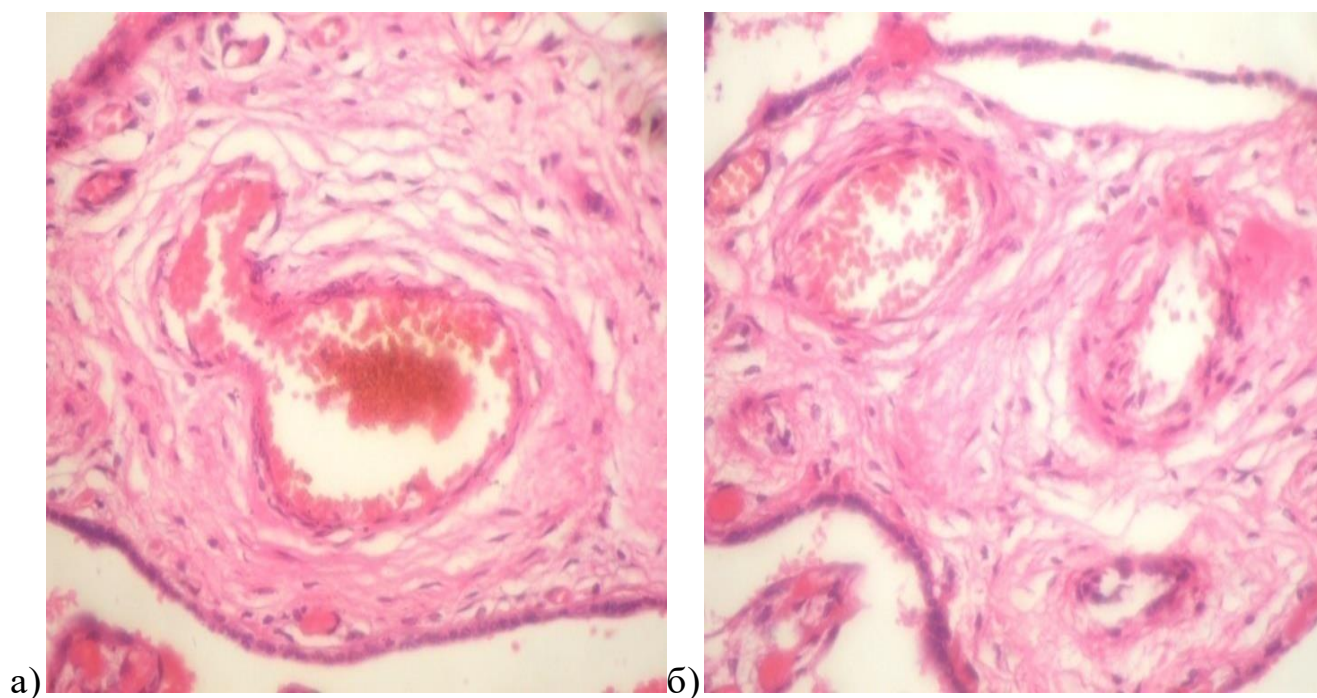


Рисунок 8.31 – Стволовые ворсины. Полнокровие венозных сосудов с участками десквамации эндотелия, пристеночными и центрально расположенными агглютинационными комплексами (а), очаговым плазматическим пропитыванием сосудистой стенки (б).

Окраска гематоксилином и эозином. а), б) $\times 400$.

На фоне умеренно выраженного снижения артериального кровообращения усиливается полнокровие венозного русла. В венах увеличивается количество эритроцитов, которые располагаются в некоторых сосудах центрально и парацентрально, в других – пристеночно, в единичных сосудах – полностью заполняют просветы, местами формируя мелкие агглютинационные конгломераты (Рисунок 8.31 (а)).

В большинстве артерий просвет имеет округлый вид и фестончатые края, эндотелиальные клетки принимают овоидную форму, единичные эндотелиоциты дистрофически изменены и десквамированы. В венах увеличивается расстояние между эндотелиальными клетками, они принимают уплощенную форму с отслоением некоторых из них в просвет сосуда. В участках отсутствия эндотелиальной выстилки отмечается очаговое оголение базальной мембраны с «налипанием» на нее эритроцитов в виде мелких

агглютинационных тромбов и проникновением плазматической жидкости в стенку сосуда с ее очаговым пропитыванием (Рисунок 8.31 (б)).

Сосудистая сеть терминальных ворсин плацент родильниц IA подгруппы неравномерного кровенаполнения с незначительной эктазией просвета и сохранением округлой и овоидной формы сосудов.

В большинстве ворсин структура капиллярной стенки сохранена, эндотелиальные клетки располагаются на базальной мембране, имеют вытянутую форму. В их просвете находится небольшое количество эритроцитов (Рисунок 8.32 (а)).

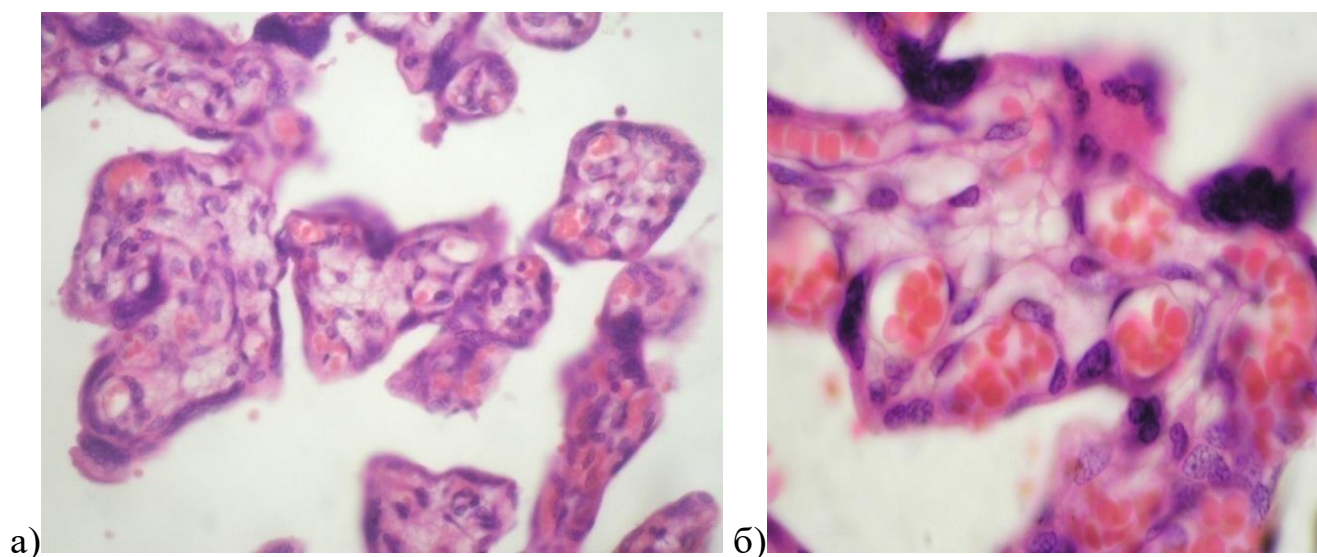


Рисунок 8.32 – Терминальные ворсины с неравномерным кровенаполнением (а) и полнокровием капилляров со склеиванием эритроцитов в виде «монетных столбиков» и пристеночных агглютинатов (б).

Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 400$, б) $\times 1000$ (иммерсия)

Встречаются единичные терминальные ворсины с полнокровием капилляров, слабым расширением их просвета, в которых отмечается стаз эритроцитов и склеивание их в виде «монетных столбиков», а также небольших, преимущественно пристеночных, агглютинатов (Рисунок 8.32 (б)).

В подгруппе IV усиливается полнокровие капилляров некоторых терминальных ворсин с расширением их просвета (Рисунок 8.33 (а)).

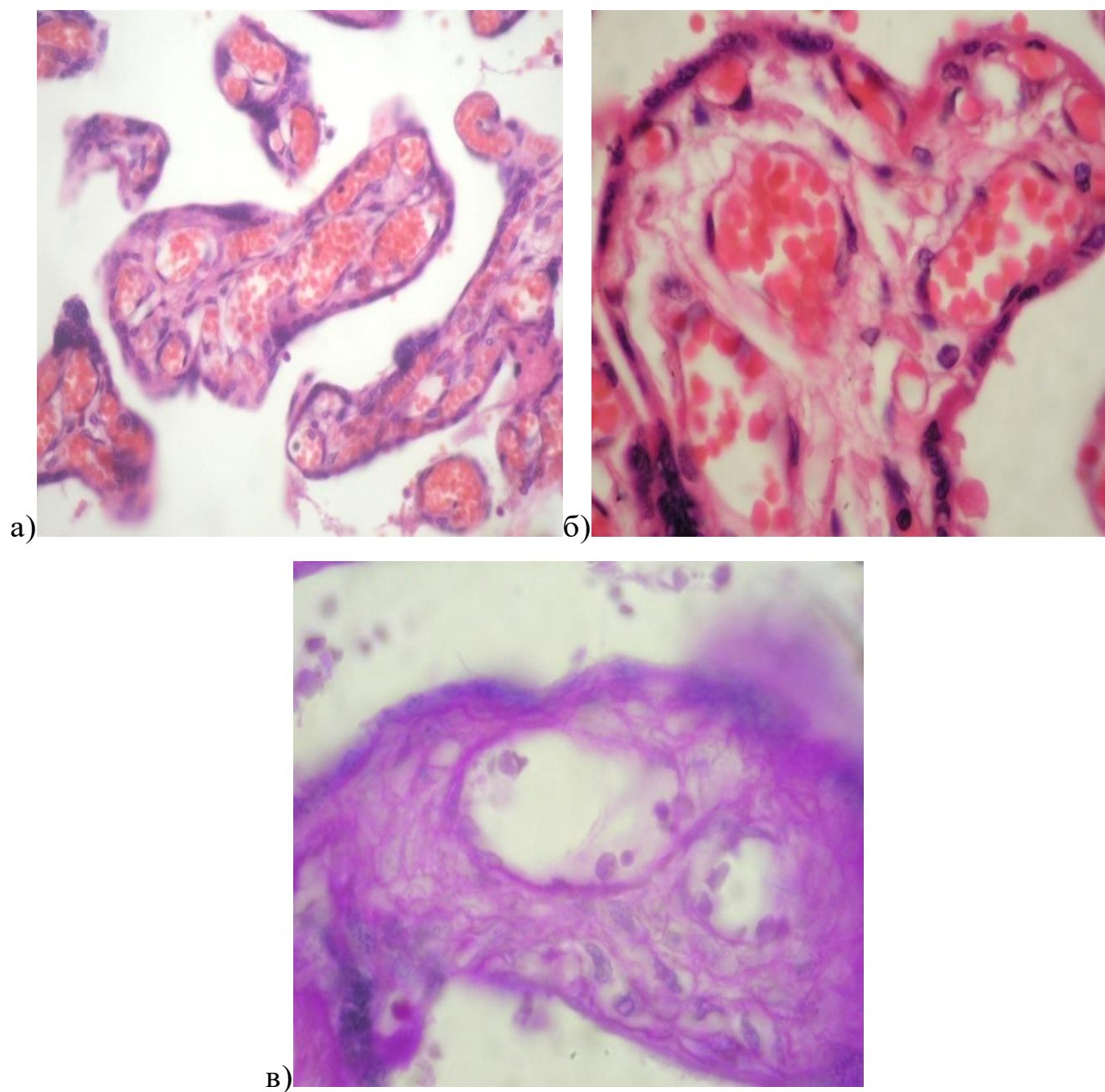


Рисунок 8.33 – Терминальные ворсины. Полнокровие капилляров со стазом эритроцитов (а), очаговым периваскулярным отеком ворсин с разволокнением базальной мембраны ((б), (в)). Окраска гематоксилином и эозином; в) ШИК-реакция. а) $\times 400$; б), в) $\times 1000$ (иммерсия)

В то же время просвет сохраняет округлую или овоидную формы при поперечном сечении. В большинстве капилляров сосудистая стенка сохранена с увеличением межэндотелиальных пространств.

Нарастают явления стаза крови со склеиванием эритроцитов в виде «монетных столбиков» и формированием более крупных агглютинатов.

Дистрофические изменения и десквамация эндотелиальных клеток выявляются в единичных капиллярах ворсин и приводят к проникновению плазматической жидкости через стенку капилляра с очаговым разволокнением базальной мембраны и периваскулярным отеком ворсин (Рисунок 8.33 (б), (в)).

В подгруппе IC на фоне неравномерного кровенаполнения встречаются терминальные ворсины с выраженным полнокровием и неравномерным расширением капилляров, часть из которых напоминает сосуды синусоидного типа. Их просветы полностью заполнены эритроцитами с явлениями склеивания в гомогенные столбики, формированием пристеночных и центрально расположенных агглютинационных комплексов, частично или полностью обтурирующих сосуды (Рисунок 8.34 (а)).

Встречаются капилляры, заполненные плазматической жидкостью с крайне незначительным числом эритроцитов. В расширенных капиллярах эндотелиальные клетки уплощенной формы с широкими межэндотелиальными промежутками, некоторые эндотелиоциты дистрофически изменены и десквамированы. В единичных терминальных ворсинах выявляется очаговое разрушение стенки эктазированных капилляров за счет десквамации эндотелиальных клеток и разрыва базальной мембраны (Рисунок 8.34 (б)).

Увеличение проницаемости и нарушение целостности стенок капилляров приводят к выходу жидкой части крови и эритроцитов за пределы сосуда с отеком и разволокнением базальной мембраны и формированием очагового отека стромы ворсин и мелких периваскулярных кровоизлияний (Рисунок 8.34 (в)).

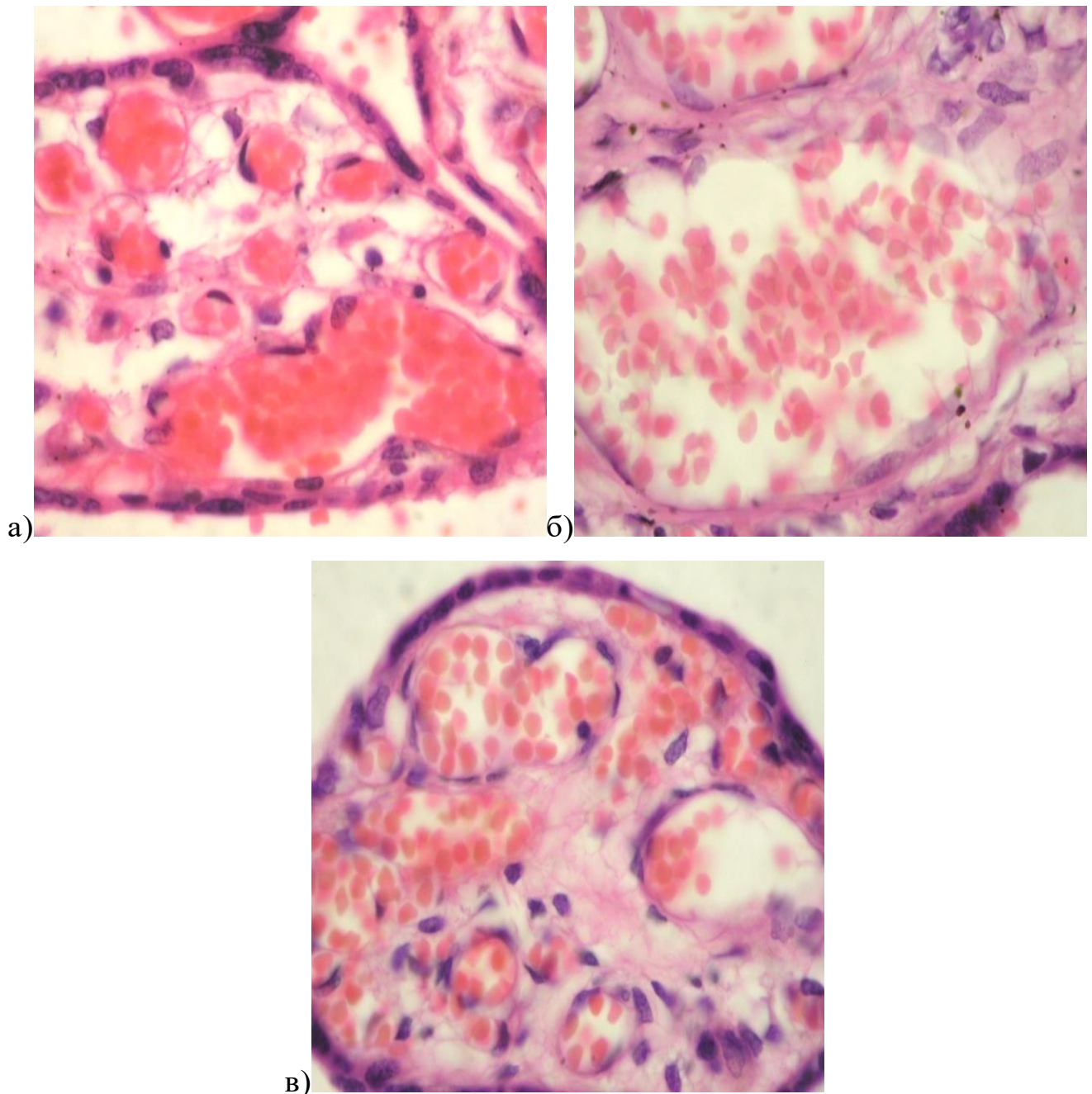


Рисунок 8.34 – Терминальные ворсины. Выраженное полнокровие и расширение капилляров с обтурирующими просветы агглютинационными комплексами (а), нарушением целостности стенки резко эктазированного капилляра (б) с периваскулярными кровоизлияниями и отеком стромы ворсин (в). Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 400$, б), в) $\times 1000$ (иммерсия)

В плацентах родильниц I группы, как и в III группе, ворсинки снаружи покрыты одним слоем уплощенного синцитиотрофобласта без клеток цитотрофобласта. В подгруппе IA выявляется слабо выраженная очаговая

дистрофия и десквамация синцитиального эпителия и небольшое количество синцитиокапиллярных почек. В подгруппах IV и IC встречаются единичные ворсины с мелкими участками отсутствия синцитиотрофобласта на поверхности ворсин и незначительное увеличение числа синцитиальных почек.

В плацентах I группы межворсинчатое пространство достаточно выражено, оптически пустое с незначительным его сужением за счет сближения терминальных ворсин в единичных участках, наличием мелкоочаговых межворсинчатых кровоизлияний (Рисунок 8.35 (а)) и кровоизлияний под хориальной пластинкой в подгруппе IC.

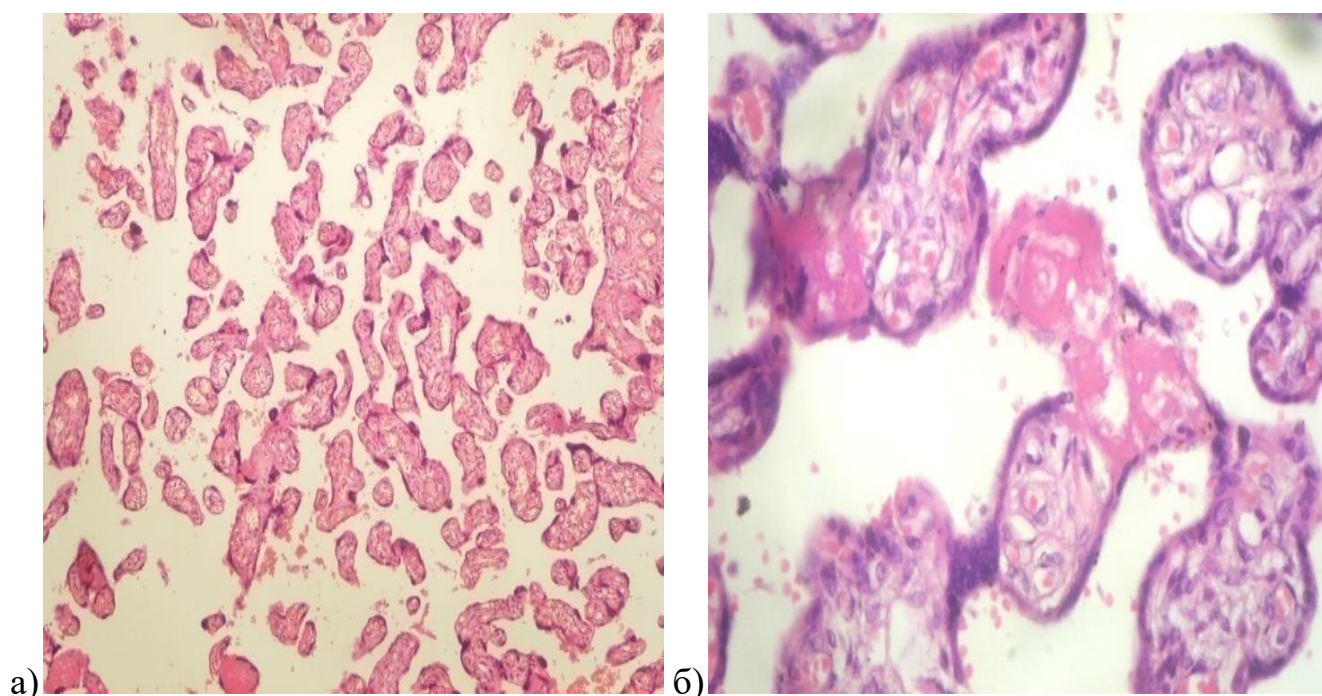


Рисунок 8.35 – Плацента. Оптически пустое межворсинчатое пространство с незначительным сближением терминальных ворсин, мелкими кровоизлияниями (а) и мелкоочаговыми отложениями фибриноида между ворсинами и на их поверхности (б). Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 40$, б) $\times 200$

В подгруппе IA отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве и на поверхности ворсин носит очаговый характер и представлено мелкими скоплениями, аналогичными III группе. В подгруппах IV и IC отмечается

незначительное увеличение количества и размеров отложений фибриноида как в межворсинчатом пространстве, так и на поверхности ворсин (Рисунок 8.35 (б)).

В единичных наблюдениях в центральных частях котиледонов отмечались незрелые ворсины, которые имели открытые стромальные каналы и содержали клетки Кащенко–Гофбауэра. В составе стромального компонента этих ворсин преобладали молодые коллагеновые волокна. Во всех наблюдениях плацент I группы гистологическое строение базальной пластинки не имело существенных отличий от наблюдений контрольной группы с умеренно выраженными дистрофическими изменениями децидуальных клеток и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией в подгруппах IB и IC.

Таким образом, в плацентах родильниц I (основной) группы микроскопические изменения существенно не отличались от морфологических данных плацент III группы и проявлялись неравномерным кровенаполнением сосудов, слабо выраженной спастической реакцией артерий и умеренным полнокровием венозной системы створочных ворсин с дистрофическими изменениями и десквамацией единичных эндотелиальных клеток. В сосудах терминальных ворсин преобладает неравномерный тип кровенаполнения с сохранением целостности капиллярной стенки, умеренно выраженным полнокровием и расширением капилляров, слабо выраженными нарушениями реологических свойств крови в подгруппе IA и нарастанием их проявлений в виде стаза эритроцитов, формирования мелких, преимущественно пристеночных агглютинатов, дистрофией и десквамацией эндотелиальных клеток в подгруппе IB, резкой эктазией и полнокровием единичных капилляров терминальных ворсин с явлениями стаза, формированием пристеночных и центрально расположенных агглютинационных комплексов, которые частично или полностью обтурируют просветы сосудов очаговым нарушением целостности стенки единичных капилляров с развитием очагового отека ворсин и мелких периваскулярных кровоизлияний в подгруппе IC.

Выявленные морфологические особенности плацент родильниц основной группы были разделены на различные виды функционального состояния.

Как представлено в Таблице 8.10, было установлено, что признаки функциональной компенсации выявлены в 17 ($41,5 \pm 7,7 \%$), 25 ($46,3 \pm 6,8 \%$) и 7 ($24,1 \pm 7,9 \%$) последах, соответственно IA, IB и IC подгрупп. Это было статистически ($p < 0,05$) значимо меньше в сравнении с группой контроля, а для подгрупп IA и IB и при сравнении с показателями подгрупп IIA и IIB.

Таким образом, отсутствие морфологических признаков патологии в плацентах родильниц основной группы было выше в 1,9; 2,2 и 2,4 раза, соответственно при сопоставлении показателей подгрупп IA и IIA, IB и IIB, IC и IIC. Для подгруппы IC данное различие не имело статистического значения, $p > 0,05$. В то же время, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, морфологические признаки функциональной компенсации в плацентах родильниц IA, IB и IC подгрупп регистрировались значимо ($p < 0,05$) реже в сравнении с III группой в 2,1; 1,9 и 3,6 раза, соответственно.

Аналогично группе сравнения, у родильниц основной группы морфологических проявлений острой плацентарной недостаточности не было выявлено, несмотря на то, что они были выявлены в III группе.

Морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности в плацентах родильниц основной группы выявлялись реже при сопоставлении с плацентами родильниц группы сравнения (для подгрупп IA и IB – $p < 0,05$), но чаще, в сравнении с родильницами группы практически здоровых женщин, $p < 0,05$. Так, данный показатель составил 24 ($58,5 \pm 7,7 \%$), 29 ($53,7 \pm 6,8 \%$) и 22 ($75,9 \pm 7,9 \%$) случая, соответственно для подгрупп IA, IB и IC.

Таким образом, частота регистрации морфологических признаков хронической плацентарной недостаточности для подгруппы IA была в 4,9 раза больше в сравнении с III группой и в 1,3 раза меньше в сравнении с подгруппой IIA; для подгруппы IB – в 4,5 раза больше в сравнении с III группой и в 1,5 раза меньше в сравнении с подгруппой IIB, а для подгруппы IC – в 6,4 раза больше в сравнении с III группой и в 1,2 раза меньше в сравнении с подгруппой IIC. Следует отметить, что различия данного показателя носили статистически значимый характер ($p < 0,05$) во всех случаях, кроме сравнения IC и IIC подгрупп.

В структуре хронической плацентарной недостаточности в основной группе, аналогично III группе, преобладала компенсированная плацентарная недостаточность, встречающаяся в 11 ($26,8 \pm 6,9 \%$), 14 ($25,9 \pm 6,0 \%$) и 10 ($34,5 \pm 8,8 \%$) случаях, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Данный показатель был статистически значимо больше в 3,9; 3,8 и 5,1 раза в сравнении с III группой ($p < 0,05$) и в 1,2 раза меньше, в 1,5 и 2,6 раза больше, в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС, соответственно. Сравнение между подгруппой IC и IIС статистически значимо, $p < 0,05$.

Морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности с острой декомпенсацией в структуре хронической в плацентах родильниц основной группы, не встречаясь в группе контроля и в подгруппе IC основной группы, регистрировались в подгруппах IA и IB с частотой 2 ($4,9 \pm 3,4 \%$) и 2 ($3,7 \pm 2,6 \%$) случая, что было 2,4 и 6,1 раза реже в сравнении с подгруппами IIА и IIВ, соответственно.

Хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность в плацентах родильниц основной группы встречалась чаще в сравнении с III группой, $p < 0,05$. Различия с группой сравнения не имели статистического уровня ($p > 0,05$), но отмечалась их меньшая частота в подгруппах IA и IB в сравнении с подгруппами IIА и IIВ и большая в подгруппе IC в сравнении с подгруппой IIС. Так, ее частота в подгруппах IA, IB и IC составила 9 ($22,0 \pm 6,5 \%$), 11 ($20,4 \pm 5,5 \%$) и 11 ($37,9 \pm 9,0 \%$) случаев, что в 6,5; 6,0 и 11,1 раз чаще, чем в III группе, соответственно.

Таблица 8.10 – Функциональное состояние плацент родильниц с исходным йодным дефицитом

[illegible]

Частота наиболее тяжелой формы плацентарной недостаточности – декомпенсированной по морфологическим признакам в плацентах родильниц в подгруппах IA, IB и IC, не имела статистических различий с показателем группы контроля, а для подгруппы IA и с показателем подгруппы IIA, $p > 0,05$.

Составив 2 ($4,9 \pm 3,4 \%$), 2 ($3,7 \pm 2,6 \%$) и 1 ($3,4 \pm 3,4 \%$) случай в подгруппах IA, IB и IC, частота хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности была в 2,4; 4,6 и 6,9 раза меньше в сравнении с подгруппами IIA, IIIB и IIC, соответственно.

Таким образом, данные проведенного сравнительного анализа свидетельствуют о том, что исходный ЙД способствует формированию ряда перечисленных отклонений от нормального развития последа как органа. Это подтверждается однотипностью структурных характеристик последов в основной и группе сравнения, и их отличие от последов родильниц группы контроля, имевших нормальный уровень йодного потребления. Данным анализом также установлено, что применение разработанного комплекса мер по лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений женщинами основной группы, проживающими в регионе природного йодного дефицита и имеющими недостаточное йодное обеспечение в I триместре гестации, привело к значительному качественному улучшению функциональных характеристик плацент при сопоставлении данных с группой сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Йодный дефицит все еще остается важнейшей медико-социальной проблемой на современном этапе. По оценке экспертов ВОЗ (2007 г.), около 2 млрд жителей Земли постоянно испытывают недостаток йода, что и приводит к росту распространенности йоддефицитных заболеваний (Zimmermann, M. B., 2008).

Практически на всей территории Российской Федерации, как и на большей части постсоветского пространства (Морохот Т. В., 2018; Исмаилов С. И., 2017), выявлен йодный дефицит различной степени тяжести. Особое значение приобретает тот факт, что на территории России, прилегающей к Донецкому региону, по данным национального доклада «Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы» установлено наличие йодного дефицита и йоддефицитных заболеваний среди беременных в Ростовской и Белгородской областях, Краснодарском крае (Г. А. Мельниченко Г. А. 2019).

По данным последнего общенационального исследования употребления населением пищевых микронутриентов, проведенного Институтом эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины, Институтом медицины труда НАМН Украины и Детским Фондом ООН, доказана актуальность проблемы йодного дефицита для всей территории Украины и в том числе для Донецкого региона (Кравченко В.І., 2006).

Уровень потребления йода является важнейшим фактором, который определяет распространенность и нозологическую структуру заболеваний щитовидной железы в популяции. Заболевания ЩЖ у женщин – это наиболее частая патология эндокринной системы. Согласно данным ряда исследований, частота тиреоидной патологии во время беременности колеблется от 30,0 % до 40,0 % (Cho M. K., 2015; Бережная Е. В., 2019). Щитовидная железа является одним из важнейших звеньев нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы женщины, которая представляет собой систему тесно взаимосвязанных структурных и функциональных элементов.

Для Российской Федерации проблема сохранения репродуктивного здоровья женского населения приобретает особое значение на современном этапе. За последние 100 лет Россия 4 раза сталкивалась с демографическими проблемами, однако последний демографический кризис, начавшийся после распада Советского Союза, оказался самым затяжным (Хвыля-Олинтер Н. А., 2015; Сулакшин С. С., 2014). Спектр последствий йодного дефицита весьма разнообразен (ВОЗ, 2007), однако наиболее значим для репродуктивной функции женщины и потомства (Чайка В. К., 2008). Беременность усугубляет йодный дефицит и является мощным фактором, потенцирующим влияние дефицита йода на организм матери и плода, являясь пусковым механизмом «йодного обкрадывания». Связано это с дополнительными затратами йода и включением физиологических механизмов адаптации тиреоидной системы (Фадеев В. В., 2003; Delange, F., 2000; Прилуцкий А. С., 2015). Исходя из имеющихся данных литературы, при йодном дефиците первичными «мишенями» являются тиреоидная и сердечно-сосудистая системы, нарушения в которых влияют на состояние процессов липопероксидации и липидного спектра крови, вызывая нарушение системного равновесия организма (Веремчук Л. В., 2010). Следует предположить, что нарушения гуморального гомеостаза, а именно нарушения в сердечно-сосудистой системе и липидного обмена, могут являться ключевыми звеньями патогенеза гестационных и перинатальных осложнений при недостаточном поступлении йода в организм.

За последнее десятилетие достигнуты определенные успехи в профилактике йоддефицитных заболеваний и ведении беременных с патологией ЩЖ. Однако, несмотря на имеющиеся многочисленные научные сведения о функции ЩЖ во время беременности, существует ряд противоречий, касающихся особенностей функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы во время беременности на фоне природного йодного дефицита.

Остаются малоизученными особенности функциональной активности фетоплацентарного комплекса и гуморального гомеостаза организма на фоне недостаточного поступления йода. Существенным является отсутствие системных представлений о патогенезе гестационных и перинатальных осложнений,

детерминированных нарушением йодного обеспечения организма, что не позволяет разработать и внедрить эффективный комплекс мероприятий по их лечению и профилактике.

Таким образом, изучение влияния йодного дефицита на функцию щитовидной железы и гуморальный гомеостаз во время беременности и, как следствие, на течение гестационного процесса и его исход, позволит расширить представление о механизме развития гестационных и перинатальных осложнений, что даст возможность разработать и применить патогенетически обусловленный комплекс лечебно-профилактических и организационных мероприятий для снижения этих осложнений у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита.

Исследование проводилось в период с 2010 по 2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, (ректор: член-корреспондент АМНУ, д.м.н., профессор Г. А. Игнатенко, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии – д.м.н., профессор А. В. Чурилов). Выполненное исследование характеризуется как когортное, проспективное, контролируемое с элементами ретроспективного анализа. Формирование групп и подгрупп с целью оценки эффективности лечения проводилось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к осуществлению научных исследований. Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствует полученное заключение комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

В основу методологии работы, легла программа исследования беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита, включающая четыре этапа. Учитывая отсутствие официальных данных эффективности йодной профилактики

у беременных, проживающих на территории природного йоддефицитного Донецкого региона, была изучена йодурия у 894 беременных и ретроспективно изучено влияние йодного дефицита на течение гестационного процесса, роды, послеродовый период. Это стало первым этапом выполненной работы.

Было выявлено, что медиана йодурии у обследованных беременных составила 63,94 мкг/л, что соответствует легкой степени тяжести йодного дефицита. Установлено, что 112 (12,5 %) обследованных беременных имели нормальный уровень потребления йода, а у 777 (86,9 %) беременных экскреция йода с мочой находилась в диапазоне менее 100 мкг/л, что соответствует недостаточному уровню поступления йода в организм.

Медиана йодурии у беременных, получавших различную йодную профилактику: витаминно-минеральные комплексы, содержащие йодид калия в суточной дозе 150 мкг; йодированную соль и витаминно-минеральные комплексы; регулярное употребление йодированной соли в домашнем хозяйстве и нерегулярное употребление йодированной соли, хоть и была выше в сравнении с показателем по региону (63,94 мкг/л), составив 69,34; 74,62; 67,58 и 62,81 мкг/л соответственно, тем не менее, находилась на уровне йодного дефицита, соответствовавшего легкой степени тяжести. Это подтверждает, что йодная профилактика, применяемая беременными проживающими в Донецком регионе, не эффективна. Проведение ретроспективного статистического анализа позволило установить высокую частоту гестационных и перинатальных осложнений у женщин с йодным дефицитом.

Следующим (вторым) этапом исследования было проспективное изучение экскреции йода с мочой у 1119 беременных Донецкого региона (в сроке 8–10 недель гестации). Медиана йодурии у обследованных беременных составила 76,27 мкг/л, что не противоречит полученным ранее сведениям и соответствует наличию йодного дефицита легкой степени тяжести.

У 14,1 % беременных отмечен нормальный уровень йодного потребления, что соотносится с уровнем экскреции йода с мочой – более 100 мкг/л, но менее 250 мкг/л, у 1,1 % – более чем адекватный уровень йодного потребления – экскреция

йода с мочой 250–499 мкг/л, а 84,8 % беременных имели недостаточный уровень йодного потребления с экскрецией йода с мочой менее 100 мкг/л.

Следует отметить отсутствие значимой разницы частоты регистрации йодного дефицита различной степени тяжести между беременными в ретроспективном и проспективном этапах, что подтверждает репрезентативность выборки беременных, отобранных для дальнейшего исследования, $p > 0,05$. В трех представленных группах не было беременных с избыточным уровнем потребления йода (йодурия более 500 мкг/л, согласно рекомендациям ВОЗ). Выявленные в процессе проспективного исследования беременные с более чем адекватным уровнем потребления йода не были включены в группу для дальнейшего исследования.

Из 465 беременных, отобранных для проспективного исследования с учетом показателей включения и исключения, 59 ($12,67 \pm 1,5$ %) имели нормальный уровень потребления йода (йодурия превышала 100 мкг/л), а медиана йодурии находилась в пределах адекватного уровня йодного потребления (100–249 мкг/л). Йодный дефицит выявлен у 406 ($87,3 \pm 1,5$ %) беременных (уровень йодурии менее 100 мкг/л), среди которых у 219 ($47,1 \pm 2,3$ %) отмечен йодный дефицит легкой степени (йодурия 50–99 мкг/л), у 181 ($38,9 \pm 2,3$ %) выявлен йодный дефицит средней степени тяжести (йодурия 20–49 мкг/л), 6 ($1,3 \pm 0,5$ %) беременных имели тяжелый йодный дефицит (йодурия менее 20 мкг/л). Данные частоты и степени выраженности йодного дефицита беременных, отобранных для дальнейшего проспективного обследования, не имели статистических различий ($p > 0,05$) с показателями частоты и степени выраженности йодного дефицита беременных, участвующих в ретроспективном исследованиях.

В дальнейшем проведено изучение особенностей функционирования гипофизарно-тиреоидной системы и гуморального гомеостаза у беременных с исходным йодным дефицитом в динамике гестационного процесса и оценка течения гестации с последующим формированием собственной концепции механизма развития гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных йодным дефицитом.

На третьем этапе работы был разработан и применен на практике научно обоснованный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение гестационных и перинатальных осложнений у беременных с нарушением йодного обеспечения.

На четвертом этапе произведена клинико-лабораторная оценка эффективности разработанного и внедренного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение гестационных и перинатальных осложнений у беременных с нарушением йодного обеспечения.

Для проспективного исследования из 1119 беременных отобраны 465 женщин: 406 беременных с йодным дефицитом, 59 – с нормальным уровнем потребления йода. Установлено, что 154 (37,9 %) беременных, вошедших в группу А, имели ЙД без нарушения функции ЩЖ – изолированный йоддефицит. У 187 (46,1 %) беременных, вошедших в группу В, выявлен йоддефицит и минимальная тиреоидная недостаточность ($fT_3/fT_4 \geq 0,28$). Группу С составили 65 (16,0 %) беременных с ЙД и высоким уровнем ТТГ в I триместре гестации ($ТТГ \geq 2,5$ мМЕ/л), часть из которых имела минимальную тиреоидную недостаточность ($fT_3/fT_4 \geq 0,28$).

Группу условно здоровых беременных с нормальным уровнем потребления йода и физиологическим течением гестационного периода, составили 59 беременных.

При изучении тиреоидного статуса установлено, что все отобранные для участия в исследовании беременные имели эутиреоидный статус. Уровень ТТГ у беременных группы С в I триместре гестации превышал в 2,7 раза аналогичный показатель в группе контроля, а также рекомендуемый для данного срока гестации (2,5 мМЕ/л) (Фадеев В. В., 2018), что отражает имеющуюся дисфункцию щитовидной железы у беременных данной группы. Уровень ТТГ у беременных групп А и В превышал его уровень в группе контроля в 1,3 и 1,4 раза, соответственно.

На фоне отсутствия йодной профилактики медиана йодурии у беременных в группах А, В и С соответствовала легкому йодному дефициту и была в 3,0; 3,4 и 3,4 раза меньше в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$.

В условиях йодного дефицита изменяется синтез и секреция основных тиреоидных гормонов – fT_3 и fT_4 , для которых йод является субстратом. Уровень fT_3 в I триместре гестации у беременных с йодным дефицитом был в 1,1; 1,4 и 1,4 раза больше, чем в группе контроля, соответственно в группах А, В и С, $p < 0,05$. А уровень fT_4 в I триместре гестации был в 1,2; 1,4 и 1,3 раза меньше, чем в группе контроля, соответственно в группах А, В и С, $p < 0,05$.

Соответственно уровню продукции fT_3 и fT_4 у беременных с йодным дефицитом показатель отношения данных гормонов был наименьшим ($p < 0,05$) в группе контроля, отличаясь от такового в группах беременных с йодным дефицитом в 1,3; 1,9 и 1,7 раза, соответственно в сравнении с группой А, В и С. Данный показатель при его уровне 0,28 у.ед. и более свидетельствовал о наличии относительного дефицита гормонов щитовидной железы (минимальная тиреоидная недостаточность) на фоне эутиреоидного статуса, что выявлено у беременных в группах В и С.

Уровень АТ-ТПО во всех представленных группах беременных в I триместре гестации находился в пределах референтного диапазона, свидетельствуя об отсутствии у них аутоиммунного тиреоидита.

Усиливающийся на фоне беременности йодный дефицит и дополнительная гипофизарная стимуляция ЩЖ способны привести к увеличению ее объема. Установлено, что объем ЩЖ у беременных с йодным дефицитом статистически значимо ($p < 0,05$) превышал таковой у беременных с нормальным уровнем йодного обеспечения в 1,1; 1,1 и 1,3 раза, соответственно в группах А, В и С. Узловые образования ЩЖ не регистрировались.

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать вывод о том, что отсутствие йодной дотации в прегравидарном периоде и в I триместре гестации у беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита, приводит к развитию йодной недостаточности. Наряду с этим, отмечается развитие

относительной гипотироксемии, гиперстимуляции гипофизарно-тиреоидной системы и минимальной тиреоидной недостаточности в группах В и С, выявляемой по уровню отношения $fT_3 / fT_4 (\geq 0,28)$.

Для уточнения механизма развития гестационных и перинатальных осложнений, обусловленных йодным дефицитом, с учетом существующих представлений о механизмах системных взаимодействий при йодном дефиците в организме (Веремчук Л. В., 2010) проведено изучение некоторых показателей гомеостаза у обследованных беременных.

Изучение липидного обмена в I триместре гестации у беременных с ЙД позволило выявить различия его показателей в группах В и С, в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного обеспечения. Уровень холестерина в этих группах был статистически значимо выше ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля, превысив его на 6,8 % и 20,6 %. В группе А уровень холестерина превысил аналогичный показатель группы контроля на 5,8 %, что не было статистически значимым ($p > 0,05$).

Уровень ТГ в I триместре гестации у беременных с ЙД был выше группы контроля ($p < 0,05$) на 13,6 %, 27,3 % и 69,0 %, соответственно в группах А, В и С.

Уровень липопротеидов низкой плотности у беременных в группе А в I триместре гестации, статистически не отличаясь ($p > 0,05$) от группы контроля, превышал его на 10,9 %. А различия уровня липопротеидов низкой плотности у беременных в группах В и С в сравнении с группой контроля носили значимый ($p < 0,05$) характер и их разница составила 18,8 % и 47,4 %, соответственно в группах В и С.

Уровень липопротеидов очень низкой плотности у всех беременных с ЙД оказался выше группы контроля ($p < 0,05$) на 14,0 %, 28,0 % и 68,0 %, в группах А, В и С, соответственно.

Наряду с этим, в I триместре гестации у беременных в группах А, В и С отмечалось снижение уровня липопротеидов высокой плотности на 2,9 %, 13,5 % и 23,9 % в сравнении с группой контроля, соответственно. Для беременных подгрупп В и С данное различие носило статистически значимый характер, $p < 0,05$.

При изучении особенностей липидного обмена у беременных с ЙД в I триместре гестации установлен более высокий уровень индекса атерогенности в сравнении с группой контроля. В группах А, В и С уровень ИА оказался на 12,9 %, 31,9 % и 87,7 % выше, чем в группе контроля. Для группы В и С различия с группой контроля носили статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Таким образом, при изучении липидного гомеостаза у беременных с йодным дефицитом в I триместре гестации, установлено наличие дислипидемии, что отличало их от беременных группы контроля, имеющих нормальный уровень йодного обеспечения. Дислипидемия проявлялась гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышением уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также индекса атерогенности при одновременном снижении уровня липопротеидов высокой плотности.

Учитывая данные о том, что сердечно-сосудистая система относится к первичным «мишеням» при йодном дефиците (Веремчук Л. В., 2010), было решено изучить функциональную активность эндотелия сосудов у беременных с йодным дефицитом. Для изучения функции эндотелия сосудов нами был использован метод оценки эндотелийзависимой вазодилатации в пробе реактивной гиперемии (Celermajer D. S. et al., 1992).

В I триместре гестации у беременных в группах А, В и С вазодилатация регистрировалась в 1,09 раза, 1,12 раза и 1,56 раза реже ($p < 0,05$) в сравнении с беременными группы контроля. При этом вазоконстрикция, как показатель нарушения функции эндотелия, встречалась у 4 ($2,6 \pm 1,3$ %); 6 ($3,2 \pm 1,3$ %) и 7 ($10,8 \pm 3,8$ %) беременных в группах А, В и С, не регистрируясь в группе контроля.

Отсутствие реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии мы также трактовали как эндотелиальную дисфункцию. В группах А, В и С отсутствие реакции сосудистой стенки в I триместре гестации зарегистрировано у 11 ($7,1 \pm 2,1$ %); 17 ($9,1 \pm 2,1$ %) и 17 ($26,2 \pm 5,5$ %) беременных, соответственно, при том, что не встречалось в группе контроля.

Изучена интенсивность вазодилатации и вазоконстрикции, и длительность вазодилатации и вазоконстрикции. Установлено, что интенсивность вазодилатации в группах А, В и С была меньше в 1,3; 1,3 и 1,4 раза, а длительность вазодилатации – в 1,06; 1,11 и 1,15 раза меньше в сравнении с группой контроля, соответственно, $p < 0,05$.

Вазоконстрикция в I триместре гестации регистрировалась лишь у беременных с йодным дефицитом. Интенсивность и длительность вазоконстрикции составили соответственно: $10,50 \pm 1,43 \%$ и $80,50 \pm 2,90$ сек., $12,00 \pm 1,13 \%$ и $86,70 \pm 3,72$ сек. и $13,90 \pm 1,05 \%$ и $80,29 \pm 2,44$ сек. у беременных в группах А, В и С.

Таким образом, уже в I триместре гестации, нами была зарегистрирована эндотелиальная дисфункция сосудов у беременных с йодным дефицитом, встречающаяся у 15 ($9,7 \pm 2,4 \%$) беременных группы А, у 23 ($12,3 \pm 2,4 \%$) беременных группы В и – наиболее часто – у 24 ($36,9 \pm 6,0 \%$) беременных группы С.

Первый триместр гестации является критическим и наиболее ответственным периодом, поскольку именно в это время осуществляется имплантация, плацентация, закладка и дифференцировка тканей и органов. В этот период плодное яйцо и эмбрион наиболее уязвимы и зависимы от обеспеченности многими эссенциальными микронутриентами, к которым относится и йод. Тем не менее, нами не найдено убедительных данных литературы о гормональной функции фетоплацентарного комплекса в I триместре гестации у женщин, проживающих в регионе природного йодного дефицита, как на фоне йодной профилактики, так и без нее. В связи с этим изучены уровни основных гормонов фетоплацентарного комплекса: Пг, ПЛ, Э₃ и Кр. Установлено, что уровни всех изучаемых гормонов ФПК в I триместре гестации у беременных с йодным дефицитом статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от их уровня у беременных с нормальным йодным обеспечением.

Уровень Пг в группах А, В и С был статистически значимо меньше ($p < 0,05$), на 12,6; 12,1 и 14,0 %, соответственно для групп А, В и С в сравнении с группой

контроля. При изучении уровня ПЛ у обследованных беременных отмечено, что в группах беременных с йодным дефицитом он имел статистически значимо ($p < 0,05$) меньшие (на 33,7 %, 33,5 % и 37,2 %) показатели в сравнении с группой контроля, соответственно в группах А, В и С.

Не менее важным для оценки функции фетоплацентарного комплекса является оценка уровня эстрогенов, среди которых эстриол является наиболее значимым. При изучении уровня Э₃ у беременных с йодным дефицитом (в группах А, В и С) установлено, что он был на 22,6; 22,4 и 20,1 % меньше ($p < 0,05$) в сравнении с его уровнем у беременных с нормальным йодным обеспечением, соответственно. Также установлено, что уровень Кр в группах А, В и С был статистически значимо ($p < 0,05$) большим, в сравнении с беременными группы контроля на 24,1; 25,7 и 24,5 %.

Несмотря на значительные индивидуальные колебания уровней гормонов фетоплацентарного комплекса, полученные данные свидетельствуют о снижении функциональной активности желтого тела и формирующейся плаценты в I триместре гестации, обусловленные наличием йодного дефицита у беременных в группах А, В и С. Следовательно, можно с уверенностью утверждать о наличие нарушений функции гипофизарно-тиреоидной системы и гуморального гомеостаза (дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, нарушения функции фетоплацентарного комплекса) у беременных с недостаточным йодным обеспечением в I триместре гестации.

Учитывая данное обстоятельство, а также основную причину установленных нарушений – йодный дефицит, было решено начать индивидуальную йодную профилактику (калия йодид 250 мкг/сутки для беременных групп А, В и С).

Беременные группы контроля получали индивидуальную йодную профилактику йодидом калия в дозе 200 мкг/сутки на прегравидарном этапе и 250 мкг/сутки с наступлением беременности.

Повторное изучение тиреоидного гомеостаза во II триместре гестации позволило установить, что едва ли не каждая вторая беременная из групп А и В (соответственно 83 (53,9 %) и 107 (57,2 %) женщин) и подавляющее большинство

беременных группы С (59 (90,8 %) женщин) ко II триместру гестации имели экскрецию йода с мочой менее 100 мкг/л. Данное обстоятельство может иметь научное объяснение (Громова О. А. , 2011), однако, не являясь целью нашей работы, послужило поводом для дальнейшего изучения влияния исходного йодного дефицита на гестационные и перинатальные исходы.

Для дальнейшего исследование взяты беременные с наличием экскреции йода с мочой менее 100 мкг/л: группа А – 83 беременные, группа В – 107 беременных, группа С – 59 беременных. Все беременные в представленных группах были рандомизированы методом слепого разделения на подгруппы IA и IА, IB и IB, IC и IC и распределены в группы I и II. В I (основную) группу вошли беременные IA, IB и IC подгрупп, во II группу (сравнения) вошли беременные IА, IB и IC подгрупп.

Было решено продолжить назначенную йодную профилактику во всех представленных подгруппах беременных, а также начать коррекцию нарушений функции щитовидной железы левотироксином в индивидуально подобранных дозах по назначению эндокринолога беременным с нарушением функции ЩЖ в подгруппах IB, IC, IB и IC. В связи с этим нами проведено изучение не только тиреоидного гомеостаза, но и некоторых показателей гуморального гомеостаза у беременных, получающих назначенную коррекцию йодного дефицита и нарушений функции ЩЖ в динамике гестационного процесса.

Во II триместре гестации у беременных IА, IB и IC подгрупп сохранялся йоддефицит. Тяжесть ЙД в подгруппах IА, IB соответствовала легкой степени – медиана йодурии составила 58,96 и 52,0 мкг/л, соответственно. А в подгруппе IC медиана йодурии составила 43,35 мкг/л, что соответствовало йодному дефициту средней степени тяжести.

На фоне продолжающейся йодной дотации к III триместру гестации у беременных обследованных подгрупп ЙД был устранен, о чем свидетельствует уровень медианы йодурии, составивший 119,17; 115,4 и 111,0 мкг/л, в подгруппах IА, IB и IC соответственно. Несмотря на это, средний уровень йодурии в

представленных подгруппах оставался значимо ($p < 0,05$) меньшим в 1,6; 1,6 и 1,9 раза, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС в сравнении с группой контроля.

В то же время, при анализе колебаний (минимум / максимум) уровня йодурии в III триместре гестации в представленных подгруппах установлено, что, несмотря на продолжающуюся йодную дотацию во всех указанных подгруппах и гормональную терапию в подгруппах ПВ и ПС, медиану йодурии, превышающую 100 мкг/л в каждой из них, к III триместру гестации, остаются беременные с уровнем экскреции йода с мочой менее 100 мкг/л – это было 8 (19,0 %), 13 (24,5 %) и 10 (33,3 %) женщин соответственно во ПА, ПВ и ПС подгруппе.

При анализе функциональной активности гипофиза по уровню ТТГ в подгруппах ПА, ПВ и ПС в динамике гестационного процесса установлено, что его уровень во всех подгруппах во II триместре гестации имел статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой контроля. При этом уровень ТТГ у беременных ПА подгруппы был в 1,7 раз меньше, а у беременных ПВ и ПС подгрупп в 1,3 и 2,0 раза больше в сравнении с группой контроля.

Анализ минимальных и максимальных значений уровня ТТГ свидетельствует о том, что все беременные ПА и ПВ подгрупп имели эутиреоидный статус, а среди беременных ПС подгруппы 3 (10,0 %) беременные имели уровень ТТГ выше референтного (4,14 мМЕ/л), что требовало повторной консультации эндокринолога и коррекции проводимой гормональной терапии.

К III триместру гестации, на фоне продолжающейся коррекции йодного статуса и гормонального баланса ЩЖ, у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп отмечается рост уровня ТТГ. В этом триместре гестации уровень ТТГ в подгруппах ПА, ПВ и ПС превышал его уровень у беременных группы контроля в 1,6; 1,9 и 3,1 раза, соответственно, $p < 0,05$.

В III триместре гестации, как и во II, беременные ПА и ПВ подгрупп сохраняли эутиреоидный статус. Среди беременных ПС подгруппы к III триместру гестации количество беременных, имеющих уровень ТТГ более 4,14 мМЕ/л, выросло до 6 (20,0 %) человек с 3 (10,0 %) во II триместре, что требовало

повторных консультаций эндокринолога и коррекции проводимой заместительной гормональной терапии.

При анализе гормональной активности ЩЖ в динамике гестации у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС установлено, что уровень fT_3 во II триместре гестации был выше ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля на 11,3; 19,7 и 25,0 %, соответственно. К III триместру гестации отмечена отчетливая тенденция к увеличению уровня fT_3 , а его уровень в подгруппах ПА, ПВ и ПС стал выше на 20,6; 44,1 и 50,0 % в сравнении с группой контроля. Такая динамика и характер изменений уровня свободного трийодтиронина могут свидетельствовать в пользу сохраняющейся тиреоидной дисфункции.

В это же время, уровень fT_4 в представленных подгруппах, не имея ($p > 0,05$) значимой динамики от II к III триместру гестации, имел меньший на 23,3 % и 27,2 %, 33,2 % и 33,9 %, 34,1 % и 33,9 % уровень ($p < 0,05$), как во II триместре гестации, так и в III, в сравнении с группой контроля, соответственно во II и III триместрах в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Меньшие, в сравнении с группой контроля, уровни свободного тироксина, выявленные в динамике гестации у беременных с исходным йодным дефицитом, также свидетельствуют в пользу гипотиреоидной дисфункции ЩЖ, которая обусловлена недостатком йода в организме, что сопровождается преимущественной продукцией трийодтиронина, для которого необходимо меньше йода, чем для тироксина.

Кроме выявленной относительной гипотироксемии у беременных с исходным йодным дефицитом во II и III триместрах гестации, была также установлена гипотиреоидная дисфункция ЩЖ, трактуемая как манифестный гипотиреоз (снижение уровня fT_4 ниже порогового показателя 11,5 пмоль/л), во II триместре гестации у 5 (11,9 %), 15 (28,3 %) и 9 (30,0 %) беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС соответственно, а в III триместре гестации их количество составило 11 (26,2 %), 21 (39,6 %) и 6 (20,0 %) случаев.

Достаточно важной является оценка отношения уровня fT_3 к уровню fT_4 , как показателя функциональной активности щитовидной железы. У беременных с изолированным йодным дефицитом (ПА подгруппа) при отсутствии беременных с

минимальной тиреоидной недостаточностью в I триместре гестации ко II триместру выявлено 11 (26,2 %) женщин, имевших минимальную тиреоидную недостаточность, а к III триместру их количество увеличилось до 16 (38,1 %).

Во IIВ подгруппе в I триместре все беременные имели минимальную тиреоидную недостаточность. На фоне проводимой дотации йода их количество во II триместре гестации снизилось до 37 (69,8 %) женщин, а к III триместру гестации возросло до 51 (96,2 %), $p < 0,05$.

У 5 (16,7 %) беременных IIС подгруппы ко II триместру гестации минимальная тиреоидная недостаточность была устранена проводимой йодной коррекцией. Однако к III триместру все беременные данной подгруппы имели минимальную тиреоидную недостаточность.

Доказано, что проведение коррекции йодного дефицита и функции щитовидной железы у беременных в подгруппах IIА, IIВ и IIС не сопровождалось патологическим увеличением размеров щитовидной железы и ростом уровня АТ-ТПО. Не установлено новых случаев выявления АТ-ТПО у беременных в динамике гестации, что подтверждает имеющиеся данные литературы об отсутствии влияния дотации йода в дозе 250 мкг в сутки во время гестации на возникновение йодиндуцированного тиреоидита. Кроме того, сохранялась тенденция к статистической ($p < 0,05$) разнице уровня АТ-ТПО у беременных с исходным йодным дефицитом и беременными группы контроля во II и III триместрах гестации. У беременных с исходным йодным дефицитом установлен статистически значимый рост уровня АТ-ТПО между триместрами, $p < 0,05$. Однако, не отмечено увеличение уровня АТ-ТПО, превышающего референтный диапазон.

У беременных с исходным йодным дефицитом, аналогично беременным с нормальным уровнем йодного обеспечения на фоне продолжающейся йодной дотации и гормональной коррекции функции щитовидной железы отмечался статистически значимый рост объема ЩЖ от II триместра гестации к III, $p < 0,05$. Во всех изученных случаях объем ЩЖ у беременных с исходным йодным дефицитом был больше в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. В то же время,

если превышение допустимого рекомендуемого объема щитовидной железы (более 18,0 см³) во II триместре гестации было отмечено в единичном случае у 1 (1,9 %) беременной из подгруппы ПВ, где он составил 18,6 см³, то в III триместре гестации объем щитовидной железы более 18,0 см³ имели 9 (21,4 %) беременных в подгруппе ПА, 15 (28,9 %) беременных в подгруппе ПВ и каждая вторая (15 (50,0 %)) беременная в подгруппе ПС.

Проведенным исследованием установлено, что к III триместру гестации, несмотря на проводимую йодную дотацию, ряд беременных с исходным йодным дефицитом имели экскрецию йода с мочой менее 100 мкг/л. Кроме того, у беременных с исходным йодным дефицитом, как во II, так и в III триместрах гестации сохранялась гипотиреоидная дисфункция ЩЖ, проявляющаяся относительной гипотироксемией, наличием минимальной тиреоидной недостаточности, развитием субклинического гипотиреоза (увеличение уровня ТТГ выше референтного) и развитием манифестного гипотиреоза (снижение уровня fT₄ ниже референтного). У ряда беременных группы сравнения отмечено патологическое увеличение объема щитовидной железы (более 18,0 см³). Из представленного анализа видно, что в условиях отсутствия прегравидарной йодной профилактики и дефицита потребления йода в I триместре гестации, которая является мощным фактором, провоцирующим йодное «обкрадывание», коррекция недостатка йода и нарушений функции щитовидной железы не всегда приводит к желаемому результату.

Полученные сведения подтверждают необходимость проведения динамического контроля структуры и функции ЩЖ в динамике гестационного процесса и разработки эффективных методов коррекции нарушений йодного обеспечения и функции щитовидной железы у беременных, проживающих в регионе природного йодного дефицита.

Сохраняющийся ко II триместру гестации йодный дефицит сопровождался отсутствием положительных изменений гуморального гомеостаза у беременных, что соответствует представлениям о влиянии йодного дефицита на организм человека. Прежде всего это коснулось липидного обмена. Уровень холестерина во

II триместре гестации в подгруппах ПА, ПВ и ПС статистически значимо ($p < 0,05$) превышал таковой в группе контроля в 1,2; 1,1 и 1,4 раза. Аналогично группе контроля у беременных с исходным ЙД к III триместру гестации происходит увеличение уровня ХС, $p < 0,05$. Однако, проводимая терапия не устранила к окончанию гестации существующие во II триместре различия уровней холестерина у беременных с исходным ЙД и группой контроля, $p < 0,05$. В III триместре гестации уровень холестерина у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС превышал в 1,1; 1,1 и 1,3 раза его уровень у беременных группы контроля.

Уровень ТГ во II триместре гестации у беременных ПА подгруппы, не имея статистического отличия ($p > 0,05$), был выше его уровня в группе контроля в 1,1 раза, а в подгруппах ПВ и ПС, статистически значимо ($p < 0,05$) превышал его уровень в группе контроля в 1,3 и 1,4 раза, соответственно. К окончанию гестационного периода уровень триглицеридов у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС превышал его уровень у беременных группы контроля в 1,2; 1,4 и 1,6 раза, что носило статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Уровень липопротеидов высокой плотности во II триместре гестации в подгруппе ПА оказался статистически ($p < 0,05$) меньше в 1,12 раза, в подгруппе ПВ – не имел отличия ($p > 0,05$), а в подгруппе ПС – был значимо ($p < 0,05$) меньше в 1,3 раза, чем в группе контроля. К III триместру гестации у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС уровень липопротеидов высокой плотности был статистически значимо ($p < 0,05$) меньше в 1,2; 1,3 и 1,5 раза в сравнении с его уровнем у беременных группы контроля, соответственно.

На фоне повышения уровня ХС и снижения уровня липопротеидов высокой плотности у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп во II триместре гестации, уровень липопротеидов низкой плотности был значимо большим ($p < 0,05$), в сравнении с группой контроля, что отражает наличие у них дислипидемии.

Уровень липопротеидов низкой плотности во II триместре гестации у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС превышал их уровень у беременных группы контроля в 1,3; 1,2 и 1,6 раза, соответственно. К III триместру гестации в подгруппах ПА, ПВ и ПС уровень липопротеидов низкой плотности статистически

($p < 0,05$) значимо вырос в сравнении со II триместром и был в 1,1; 1,1 и 1,3 раза выше в сравнении с группой контроля, соответственно. Для беременных ПС подгруппы данная разница носила статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Уровень липопротеидов очень низкой плотности во II триместре гестации в подгруппе ПА не имел ($p > 0,05$) отличия от группы контроля, а к III триместру гестации вырос в сравнении со II триместром, и был выше в сравнении с группой контроля в 1,2 раза. Во ПВ и ПС подгруппах уровень липопротеидов очень низкой плотности как во II, так и в III триместрах гестации значимо ($p < 0,05$) превышал их уровень в группе контроля в 1,3 и 1,4 раза и 1,3 и 1,5 раза, соответственно.

В динамике гестации менялся и уровень индекса атерогенности. Во II триместре гестации в подгруппах ПА, ПВ и ПС он был статистически выше ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля в 1,3; 1,2 и 1,9 раза, соответственно. К III триместру происходит увеличение уровня ИА. Однако у беременных ПА подгруппы его уровень в III триместре гестации не имел значимого ($p > 0,05$) различия в сравнении с группой контроля в отличие от беременных подгрупп ПВ и ПС, где различия носили статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень индекса атерогенности у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп превышал его уровень у беременных группы контроля в 1,1; 1,4 и 1,9 раза, соответственно.

Несмотря на проводимую коррекцию йодной недостаточности и дисфункции щитовидной железы у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп в течение гестационного процесса сохраняется нарушение обмена липидов (дислипидемия) как во II, так и в III триместре гестации.

Дислипидемия у беременных представленных подгрупп характеризовалась: гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, увеличением уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности с одновременным снижением уровня липопротеидов высокой плотности и увеличением уровня индекса атерогенности. Важно отметить прогрессирование дислипидемии у беременных представленных подгрупп от II триместра гестации к III.

Оценка особенностей функции сердечно-сосудистой системы и, в частности, функции эндотелия сосудов в динамике гестационного процесса, как одного из основных органов «мишеней» при йодном дефиците у беременных, для которых проведение йодной дотации с I по II триместр гестации оказалось неэффективным, является важным для полного понимания патологических процессов, происходящих в организме беременных при недостаточном поступлении йода.

У всех беременных с исходным йодным дефицитом во II триместре гестации вазодилатация, как нормальная реакция сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии, отмечалась значимо ($p < 0,05$) реже в 1,2; 2,4 и 2,4 раза в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Кроме частоты возникновения вазодилатации во II триместре гестации, имелось отличие ее длительности и интенсивности у беременных с исходным ЙД и группой контроля. Так, интенсивность вазодилатации у беременных с исходным йодным дефицитом была меньше ($p < 0,05$) на 28,1; 24,6 и 28,5 %, а длительность вазодилатации оказалась меньше на 15,9; 19,1 и 20,5 %, в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления (группа контроля), соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Нарушение функции эндотелия сосудов у беременных с исходным ЙД во II триместре гестации регистрировалось выявлением вазоконстрикции и отсутствием реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии. Во II триместре гестации вазоконстрикция была отмечена у 6 (14,3 %); 17 (32,1 %) и 9 (30,0 %) беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС, соответственно. У беременных группы контроля во II триместре гестации вазоконстрикция в пробе реактивной гиперемии не регистрировалась.

В то же время, отсутствие реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии характеризовалось нами, как эндотелиальная дисфункция сосудов. Для беременных ПВ и ПС подгрупп частота регистрации отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии в сравнении с группой контроля

была большей в 8,3 и 8,8 раза, соответственно, и носила статистически значимый характер ($p < 0,05$).

В целом, частота регистрации эндотелиальной дисфункции у беременных с исходным йодным дефицитом во II триместре гестации в 4,9; 17,8 и 17,6 раза превышала ее частоту у беременных группы контроля, соответственно для подгрупп ПА, ПВ и ПС.

К III триместру гестации частота вазодилатации в пробе реактивной гиперемии у беременных с исходным ЙД уменьшилась, в сравнении со II триместром и встречалась реже ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля на 23,6; 82,4 и 86,2 %, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Для беременных в подгруппах ПВ и ПС сравнение со II триместром имело статистически значимый уровень, $p < 0,05$.

Интенсивность вазодилатации в подгруппах беременных ПА, ПВ и ПС к III триместру гестации несколько увеличилась, но оказалась на 26,3; 2,8 и 31,0 % меньше ($p < 0,05$) в сравнении с беременными группы контроля, соответственно. Увеличение интенсивности вазодилатации в сравнении со II триместром имело статистически значимый уровень только для беременных ПА и ПВ подгрупп, $p < 0,05$.

Длительность вазодилатации к III триместру гестации у беременных с исходным ЙД также выросла, аналогично группе контроля, с которой различия носили статистически значимый характер, $p < 0,05$. Так, длительность вазодилатации в подгруппах ПА, ПВ и ПС в III триместре гестации была на 21,2; 24,5 и 34,6 % меньше в сравнении с группой контроля, соответственно.

В III триместре гестации у беременных с исходным йодным дефицитом отмечено увеличение частоты регистрации вазоконстрикции в сравнении со II триместром. Для подгруппы ПВ такое увеличение носило значимый характер ($p < 0,05$), а в сравнении с группой контроля различия были значимыми для всех подгрупп. Таким образом, частота регистрации вазоконстрикции у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС оказалась выше ее частоты у беременных в группе контроля в 14,0; 29,9 и 27,5 раза, соответственно.

К III триместру гестации не отмечено значимого изменения частоты регистрации отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии у беременных с исходным йодным дефицитом по сравнению со II триместром, $p > 0,05$. А различия частоты встречаемости данной реакции стенки сосуда у беременных группы сравнения с беременными группы контроля имелись для подгрупп ПВ и ПС, $p < 0,05$. Так частота регистрации отсутствия реакции стенки сосуда в пробе реактивной гиперемии у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС была в 1,4; 18,9 и 23,5 раза выше в сравнении с беременными группы контроля, соответственно.

Следует отметить, что к III триместру гестации в сравнении со II триместром, длительность вазоконстрикции у беременных в подгруппах ПА и ПВ увеличилась, а в подгруппе ПС уменьшилась, однако не носила статистически значимого ($p > 0,05$) характера. А ее уровень оказался в 1,3; 1,02 и 1,12 раза меньше в сравнении с группой контроля, для подгрупп ПА, ПВ и ПС соответственно. Различия с группой контроля в этом триместре для беременных ПА и ПС подгрупп были значимы, $p < 0,05$.

К III триместру гестации отмечен статистический ($p < 0,05$) рост интенсивности вазоконстрикции у беременных ПА подгруппы, а различия ($p < 0,05$) с группой контроля установлены лишь у беременных ПВ подгруппы.

В результате исследования установлено, что, несмотря на проведение с I триместра гестации йодной дотации и коррекции дисфункции ЩЖ беременными группы сравнения во II триместре эндотелиальная дисфункция регистрировалась в 4,9; 17,8 и 17,6 раза чаще в сравнении с группой контроля, а в III триместре гестации в 7,7; 24,4 и 25,5 раза чаще в сравнении с группой контроля, соответственно для беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Для получения сведений о состоянии фетоплацентарного комплекса проведена повторная оценка его функции в 28–30 и 35–36 недель гестации.

Установлено, что в 28–30 недель гестации уровень Пг в подгруппах беременных с исходным йодным дефицитом был статистически ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой контроля на 19,4; 21,9 и 22,3 %, соответственно в подгруппах

ПА, ПВ и ПС. Несмотря на рост уровня Пг ($p < 0,05$) в период от 28–30 недель к 35–36 неделям гестации во всех подгруппах, в 35–36 недель гестации он оставался ниже ($p < 0,05$) его уровня в группе контроля на 6,9; 10,4 и 5,6 %, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Низкий уровень Пг в указанные сроки может быть обусловлен снижением его продукции и имеющейся внутриутробной гипоксией плода (Герман Л. В., 2015; Щербаков А. Ю., 2012), что свидетельствует в пользу наличия плацентарной дисфункции.

При анализе уровня ПЛ в 28–30 недель гестации, было установлено, что у беременных ПА подгруппы он не имел отличия от группы контроля ($p > 0,05$) будучи ниже на 4,6%. У беременных ПВ и ПС подгрупп в этом сроке гестации уровень ПЛ превышал его значение в группе контроля на 4,7 и 7,3 %, соответственно, $p < 0,05$. Изменения уровня ПЛ, как в большую, так и в меньшую сторону от нормы, могут свидетельствовать об имеющихся нарушениях функции плаценты (Зяблицев С. В., 1998).

К III триместру гестации у беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп уровень ПЛ изменился в сравнении со II триместром. Во ПА подгруппе отмечено его увеличение ($p > 0,05$) на 14,2 %, в подгруппе ПВ – снижение ($p < 0,05$) на 12,7 %, а в подгруппе ПС – незначимое снижение его уровня на 4,8 %, $p > 0,05$. В то же время, несмотря на существующие в III триместре гестации различия уровня ПЛ между беременными с исходным йодным дефицитом и контролем, эти различия носили статистический характер ($p < 0,05$) лишь для подгрупп ПА и ПВ. При этом уровень ПЛ у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС был меньше его уровня у беременных группы контроля на 9,1; 23,7 и 6,1 %, соответственно.

Анализ уровня Э_3 показал, что у беременных с исходным йодным дефицитом в подгруппах ПА и ПС в отличие от группы контроля в сроки от 28–30 недель до 35–36 недель гестации происходит его статистическое ($p < 0,05$) снижение, а в подгруппе ПВ отмечено ($p > 0,05$) его повышение. В то же время, уровень Э_3 как во II триместре гестации, так и в III разнился с группой контроля, $p < 0,05$. Так, в 28–30 недель гестации уровень Э_3 был на 37,2 % больше, на 12,8 % меньше и на 25,6 %

больше в сравнении с группой контроля, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

К 35–36 неделе гестации отмечено снижение уровня Э_3 в подгруппах беременных ПА и ПС и повышение его уровня в подгруппе ПВ в сравнении с группой контроля. В целом, уровень Э_3 в 35–36 недель гестации у беременных ПА, ПВ и ПС был меньше в сравнении с группой контроля на 36,8; 14,6 и 22,5 %, соответственно, $p < 0,05$.

На фоне проводимой коррекции йодного дефицита у беременных ПА и ПС подгрупп уровень Кр снижался, а в подгруппе ПВ повышался к окончанию гестации в отличие от беременных группы контроля. При этом в 28–30 недель гестации уровень Кр в подгруппах ПА и ПС был выше его уровня группы контроля на 22,5 и 30,5 %, а в подгруппе ПВ меньше на 41,2 %.

К III триместру гестации уровень Кр статистически значимо ($p < 0,05$) изменился в сторону повышения лишь в подгруппе ПВ. И в 35–36 недель гестации его уровень в подгруппах ПА и ПВ был на 1,7 и 4,9 % ниже ($p > 0,05$), а в подгруппе ПС на 10,7 % выше ($p < 0,05$) уровня Кр в группе контроля. Отмеченные колебания уровня Кр в указанные сроки гестации в подгруппах беременных с исходным йодным дефицитом могут свидетельствовать о нарушении механизмов адаптации ФПК.

Исходя из полученных в ходе проведенного исследования данных, можно сделать вывод, что у беременных с исходным йодным дефицитом, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, во II триместре гестации выявлялось нарушение функции фетоплацентарного комплекса, которое проявлялось разнонаправленностью изменений уровня его основных гормонов в сравнении с группой контроля. Выявленные нарушения сохранялись и в III триместре гестации.

Проведен анализ течения гестационного процесса во II и III триместрах. Установлено, что наиболее частым осложнением гестации у всех беременных сравниваемых групп оказалась анемия, частота которой у беременных в подгруппах

ПА, ПВ и ПС превысила аналогичный показатель в группе контроля в 1,3; 1,6 и 1,7 раза, соответственно. Для беременных ПВ и ПС подгрупп различия носили статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Следующими по частоте осложнениями гестации были кольпит и ОРВИ. Несмотря на то, что их частота у беременных с исходным йодным дефицитом превышала таковую в группе контроля, статистическая разница ($p < 0,05$) отмечена лишь для ОРВИ в подгруппе ПС в сравнении с группой контроля – превышение составило 2,2 раза. Угроза прерывания беременности в подгруппах ПА, ПВ и ПС регистрировалась статистически ($p < 0,05$) чаще в 2,1; 2,3 и 2,2 раза, чем у беременных группы контроля, соответственно.

Следует отметить, что у беременных с исходным йодным дефицитом достаточно часто встречалось многоводие, выявленное при проведении ультразвукового исследования, что может свидетельствовать, как в пользу возможного наличия воспалительного процесса, так и являться проявлением дисфункции щитовидной железы с развитием мукоидного отека тканей. Данная патология у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС встречалась в 2,8; 2,2 и 2,6 раза чаще в сравнении с беременными группы контроля, соответственно, $p < 0,05$.

У беременных группы сравнения отмечена высокая частота воспалительных заболеваний (пиелонефрит и бессимптомная бактериурия), что может быть расценено, как снижение иммунорезистентности. Данная патология у беременных с йодным дефицитом была диагностирована в 3,3 и 4,9 раза, 4,1 и 5,6 раза и 3,9 и 4,9 раза чаще ($p < 0,05$), чем у беременных группы контроля, соответственно пиелонефрит и бессимптомная бактериурия в подгруппах беременных ПА, ПВ и ПС.

Зарегистрирована более высокая (в 11,2; 21,1 и 15,7 раза, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС) частота развития преэклампсии у беременных с исходным ЙД в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления, $p < 0,05$.

Выявляемые с большей частотой осложнения гестации у беременных с исходным йодным дефицитом не могли не отразиться на функционировании

плацентарного комплекса и состоянии плода. Так, частота регистрации плацентарной недостаточности и задержки роста плода у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС оказалась в 3,3 и 7,0 раза, 3,3 и 10,0 раза и 3,3 и 13,7 раза чаще ($p < 0,05$), в сравнении с беременными группы контроля, соответственно.

Проведенный анализ течения гестации позволил установить, что исходный (в I триместре) йодный дефицит является фактором развития высокой частоты гестационных и перинатальных осложнений.

Роды, в подавляющем большинстве случаев в группе сравнения, как и в группе контроля, были своевременные. И, несмотря на то, что их частота у женщин группы контроля превышала частоту в подгруппах ПА, ПВ и ПС в 1,1; 1,1 и 1,3 раза, соответственно, статистически значимая разница отмечена только между подгруппами ПВ и ПС и группой контроля, $p < 0,05$.

Частота преждевременных родов в подгруппе ПС была больше ($p < 0,05$) в 3,3 раза, чем в группе контроля. Между подгруппами ПА, ПВ и контрольной группой статистически значимых различий не выявлено. Частота запоздалых родов у женщин с исходным йодным дефицитом в подгруппах ПА, ПВ и ПС ($p < 0,05$) превышала их частоту у женщин с нормальным уровнем йодного потребления в 5,6; 6,7 и 5,9 раза, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Частота нормальных родов в подгруппах ПА, ПВ и ПС была меньшей в сравнении с группой контроля в 1,8; 2,6 и 3,1 раза, соответственно. Частота же осложненных и патологических родов в подгруппах ПА, ПВ и ПС была большей в 3,3; 4,1 и 4,6 раза и в 18,2; 25,5 и 27,5 раза их частоты в группе контроля, соответственно осложненных и патологических родов подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Наиболее частыми осложнениями родов в представленных подгруппах были: слабость родовой деятельности и несвоевременное (преждевременное или раннее) излитие околоплодных вод. Слабость родовой деятельности встречалась статистически значимо ($p < 0,05$) чаще у рожениц с исходным йодным дефицитом в сравнении с группой контроля. При этом ее частота у рожениц в подгруппах ПА, ПВ и ПС отмечалась в 8,4; 10,0 и 13,7 раза чаще, чем в группе контроля. В группе контроля регистрировалась лишь первичная слабость родовой деятельности.

В подгруппах ПА, ПВ и ПС частота первичной слабости родовой деятельности превышала аналогичный показатель группы контроля в 5,6; 6,1 и 10,8 раза, соответственно ($p < 0,05$).

У беременных с исходным йодным дефицитом в подгруппах ПА, ПВ и ПС достаточно часто – в 5 (11,9 %), 9 (17,0 %) и 5 (16,7 %) случаях встречалось такое грозное осложнение, как дистресс плода.

Травма родовых путей у беременных с исходным йодным дефицитом встречалась в 5,6; 5,5 и 7,8 раза ($p < 0,05$) чаще в сравнении с группой контроля, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

У рожениц с исходным йодным дефицитом регистрировались единичные случаи гипотонического маточного кровотечения – у 1 (2,4 %), 2 (3,8 %) и 2 (6,7 %) женщин в подгруппах ПА, ПВ и ПС, соответственно.

Вторичная слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, дистресс плода и гипотоническое маточное кровотечение не встречались у рожениц с нормальным уровнем йодного потребления.

Продолжительность родов у рожениц с исходным йодным дефицитом (ПА, ПВ и ПС подгрупп) была большей в сравнении с группой контроля на 16,0 %, 20,4 % и 43,6 %, соответственно, $p < 0,05$. Учитывая высокую частоту несвоевременного излития околоплодных вод у рожениц с исходным йодным дефицитом, важно указать длительность безводного промежутка и отметить, что у данных рожениц он был в 2,3; 3,0 и 6,6 раза больше в сравнении с группой контроля, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС, $p < 0,05$.

Частота оперативных родоразрешений, травм родовых путей и гипотонических маточных кровотечений не могла не повлиять на объем кровопотери в родах, который у рожениц группы сравнения был статистически значимо ($p < 0,05$) выше в 1,7; 2,4 и 1,7 раза, чем у рожениц группы контроля, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. И если объем минимальной кровопотери не имел значительной разницы у женщин представленных подгрупп в сравнении с группой контроля, то объем максимальной кровопотери превышал его

уровень в группе контроля в 2,4; 2,2 и 1,6 раза, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Как уже отмечалось ранее, частота патологических родов, сопровождающихся различными оперативными пособиями и операциями у женщин с исходным йодным дефицитом была ($p < 0,05$) больше в 18,2; 31,1 и 31,4 раза в сравнении с группой контроля соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

В структуре патологических родов кесарево сечение занимало ведущее место и выполнялось в 14,0; 16,7 и 13,7 раза чаще ($p < 0,05$) в подгруппах ПА, ПВ и ПС в сравнении с группой контроля, соответственно.

Частота кесарева сечения, выполненного в плановом порядке, не имела статистически значимой ($p > 0,05$) разницы между группой сравнения и контрольной группой. Чаще выполнялось кесарево сечение по ургентным показаниям и лишь у рожениц с исходным йодным дефицитом.

Извлечение плода путем наложения вакуум экстрактора, акушерских щипцов и операция ревизия полости матки также были проведены лишь у рожениц с исходным йодным дефицитом.

Установлено, что нормальное течение послеродового периода у родильниц с исходным йодным дефицитом (подгруппы ПА, ПВ и ПС) отмечалось статистически значимо ($p < 0,05$) реже в 1,1; 1,3 и 1,5 раза, чем у родильниц, имеющих нормальный уровень йодного обеспечения, соответственно. Таким образом, у родильниц группы сравнения ($p < 0,05$) чаще в 3,5; 7,2 и 9,8 раза, чем в группе контроля возникали осложнения в послеродовом периоде, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Среди осложнений послеродового периода наиболее частыми были анемия, гипотоническое маточное кровотечение и эндометрит. Анемия в послеродовом периоде встречалась в 2,8; 6,1 и 6,9 раза чаще у родильниц группы сравнения, чем в группе контроля, соответственно у родильниц в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Для родильниц в подгруппах ПВ и ПС эта разница имела статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Гипотоническое маточное кровотечение и эндометрит не встречались у родильниц группы контроля, а эндометрит и у родильниц в подгруппе ПА. Гипотоническое маточное кровотечение в раннем послеродовом периоде было зарегистрировано по одному случаю в подгруппах ПА, ПВ и ПС, а послеродовый эндометрит был диагностирован лишь у родильниц в подгруппах ПВ и ПС.

У всех женщин с исходным йодным дефицитом в результате родов родились живые дети – 42, 53 и 30 ребенка, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Мертворождений не было.

При анализе состояния новорожденных было установлено, что на первой минуте после рождения оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей с исходным йодным дефицитом оказалась меньшей (на 3,8; 10,1 и 8,9 %, соответственно для подгрупп ПА, ПВ и ПС), в сравнении с новорожденными от матерей с нормальным уровнем йодного обеспечения. Для подгрупп ПВ и ПС различие носило статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Через пять минут после родов различия состояния новорожденных от матерей с исходным ЙД при оценке по шкале Апгар сохранились лишь в подгруппе ПВ ($p < 0,05$) в сравнении с новорожденными группы контроля, что отражает удовлетворительные компенсаторно-приспособительные возможности у новорожденных в подгруппах ПА и ПС на фоне проводимой йодной дотации и гормональной терапии.

При более глубоком анализе оценки новорожденных по шкале Апгар были выявлены существенные различия ее минимальных значений, что характеризует особенности внутриутробного и интранатального состояния плода.

Установлено, что минимальная оценка новорожденных по шкале Апгар у родильниц с исходным йодным дефицитом была меньшей в сравнении с группой контроля как на первой, так и 5-й минуте, что указывает на наличие различий частоты и тяжести асфиксии новорожденных в подгруппах ПА, ПВ, ПС и группе контроля.

Без асфиксии родилось статистически значимо меньше ($p < 0,05$) новорожденных в 1,1; 1,3 и 1,3 раза в подгруппах ПА, ПВ и ПС, чем в группе

контроля. И, соответственно, в состоянии асфиксии родилось в 7,0; 14,4 и 15,7 раза больше ($p < 0,05$) новорожденных в подгруппах ПА, ПВ и ПС в сравнении с группой контроля.

Следует отметить, что в состоянии асфиксии тяжелой степени родился только один ребенок ПА подгруппы, что составило 2,4 %.

Асфиксия средней степени тяжести, регистрируясь во всех представленных подгруппах, диагностировалась у новорожденных в подгруппах ПА, ПВ и ПС в 5,6; 14,4 и 15,7 раза чаще в сравнении с группой контроля.

Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия у новорожденных группы сравнения регистрировались такие патологические состояния, как респираторный дистресс синдром и родовая травма, которые не отмечались у новорожденных группы контроля.

Наряду с этим, такая патология, как признаки задержки развития плода и морфофункциональной незрелости, встречались во всех представленных подгруппах, включая группу контроля. При этом, признаки задержки роста плода диагностировались у новорожденных в подгруппах ПА, ПВ и ПС статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля в 7,0; 10,0 и 13,7 раза, соответственно.

Признаки морфофункциональной незрелости были зарегистрированы у новорожденных в подгруппах ПА, ПВ и ПС в 2,8; 2,8 и 4,9 раза чаще в сравнении с группой контроля, соответственно. При этом для новорожденных ПС подгруппы данное различие носило статистически значимый характер, $p < 0,05$.

В ходе проведенного анализа массы и длины тела новорожденных были выявлены некоторые различия. Отмечено наличие ($p < 0,05$) разницы массы тела новорожденных ПС подгруппы в сравнении с группой контроля, у которых масса тела была меньше на 8,6 %. Для новорожденных ПА и ПВ подгрупп различия массы и длины тела в сравнении с группой контроля не носили статистический характер ($p > 0,05$).

В то же время, анализ минимальных и максимальных значений массы и длины демонстрировал принципиальные различия, отражая особенности внутриутробного развития плода.

Так, минимальные значения массы тела новорожденных у матерей с исходным йодным дефицитом оказались в 1,2; 1,4 и 1,2 раза меньше, в сравнении с этим показателем новорожденных матерей, имеющих нормальный уровень йодного обеспечения, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС.

Минимальные значения длины тела новорожденных в подгруппах ПА, ПВ, ПС и контрольной группе были различными и составили 46,0; 40,0; 46,0 см и 45,0 см, соответственно. Установленные различия минимальных значений массы и длины тела новорожденных от матерей группы сравнения и контрольной могут свидетельствовать о наличии внутриутробной задержки развития плода у этих беременных группы сравнения, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия.

Особое значение для уточнения патогенеза гестационных и перинатальных осложнений имеет анализ морфологических особенностей последов у рожениц с исходным йодным дефицитом.

У рожениц в подгруппах ПА, ПВ и ПС статистически значимо ($p < 0,05$) чаще в 4,2; 5,0 и 5,4 раза в сравнении с плацентами рожениц группы контроля, выявлялись аномальные формы плаценты. В то же время не установлено различий ($p > 0,05$) в частоте формирования добавочной дольки плаценты в представленных подгруппах в сравнении с группой контроля.

Во всех случаях у рожениц с исходным ЙД масса, толщина и диаметр плацент превышали ($p < 0,05$) таковые показатели рожениц с нормальным уровнем йодного потребления, что может быть связано с развитием компенсаторных реакций. Средняя масса плацент у рожениц группы сравнения превышала показатель в группе контроля на 13,9; 24,1 и 19,6 %, толщина – на 16,9; 25,1 и 18,8 %, а диаметр – на 3,5; 12,1 и 15,7 %, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. С учетом массы плаценты и плода плацентарно-плодовый индекс в подгруппах ПА, ПВ и ПС превышал его уровень в группе контроля в 1,1; 1,3 и

1,4 раза, соответственно. При этом, статистически значимые различия по данному показателю с группой контроля имелись во ПВ и ПС подгруппах, $p > 0,05$.

У родильниц группы сравнения статистически чаще ($p < 0,05$) в 3,4; 3,6 и 4,7 раза в сравнении с контролем определялось аномальное (краевое) прикрепление пуповины, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Кроме того, в последах родильниц ПА, ПВ и ПС подгрупп отмечалось в 5,6; 8,5 и 8,5 раза большее ($p < 0,05$) количество случаев патологии пуповины, в сравнении с группой контроля, соответственно. Чаще всего регистрировалась патологическая извитость пуповины, определяемая в 4,7; 7,4 и 6,5 раза чаще в сравнении с контролем, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС, $p < 0,05$.

У родильниц ПА и ПС подгрупп в 1 (2,4 %) и 2 (4,6 %) случаях, соответственно, была обнаружена единственная артерия пуповины. У родильниц контрольной группы такой особенности не зарегистрировано.

Истинный узел пуповины был выявлен лишь у 1 (1,9 %) родильницы ПВ подгруппы, а ложные узлы пуповины – у 1 (2,4 %), 2 (2,6 %) и 1 (3,3 %) случае в подгруппах ПА, ПВ и ПС, соответственно. Ложные узлы пуповины не встречались у родильниц группы контроля.

Выявленные макроскопические изменения могли возникнуть в I триместре гестации при формировании последа, как органа, свидетельствующие о негативном влиянии йодного дефицита в I триместре гестации и, возможно, в прегравидарном периоде, на последующий процесс гестации и состояние потомства.

В отличие от плацент родильниц с нормальным уровнем йодного обеспечения (группа контроля) у родильниц с исходным йодным дефицитом (группа сравнения) не выявлялись морфологические признаки острой плацентарной недостаточности. В то же время, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности у родильниц в подгруппах ПА, ПВ и ПС выявлялись ($p < 0,05$) чаще в 6,6; 6,7 и 7,6 раза в сравнении с группой контроля.

В структуре хронической плацентарной недостаточности хроническая компенсированная плацентарная недостаточность регистрировалась статистически

чаще в 4,6 и 2,5 раза в сравнении с группой контроля, соответственно в подгруппах ПА и ПВ. В подгруппе ПС хроническая компенсированная плацентарная недостаточность не имела статистической разницы в сравнении с группой контроля, $p > 0,05$.

Хроническая плацентарная недостаточность с острой декомпенсацией, не встречавшаяся в группе контроля, была зарегистрирована в подгруппах ПА, ПВ и ПС. Частота хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в плацентах родильниц ПА, ПВ и ПС подгрупп была выше в 7,0; 6,7 и 7,9 раза, в сравнении с группой контроля.

Морфологические признаки декомпенсированной плацентарной недостаточности в последах родильниц ПА, ПВ и ПС подгрупп встречались в 7,0; 10,0 и 13,7 раза чаще, чем в группе контроля.

Таким образом, несмотря на проводимую беременными с исходным ЙД йодную дотацию с I триместра гестации и коррекцию нарушений функции ЩЖ со II триместра, отмечается значительно большая, в сравнении с беременными, имеющими нормальный уровень йодного потребления на протяжении всего гестационного периода, частота осложнений гестации, родов, послеродового периода и перинатальных осложнений. Выявлены существенные структурные и гистологические изменения последов у родильниц с исходным йодным дефицитом, что подтверждает негативное влияние недостаточного йодного обеспечения в I триместре гестации.

Установленные изменения гуморального гомеостаза, особенности течения гестационного периода и характер перинатальных осложнений в совокупности с наличием структурных и гистологических изменений последов у родильниц группы сравнения, позволили сформировать собственную концепцию механизма развития гестационных и перинатальных осложнений у жительниц региона природного йодного дефицита на основе ранее неизученных его звеньев и разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты указанных осложнений.

На фоне несвоевременной коррекции йодного обеспечения и гипотиреоидной дисфункции возникает гипопрогестеронемия с последующим нарушением обмена липидов (дислипидемия) и функции эндотелия сосудов (ЭД), которые являются ведущими звеньями механизма развития гестационных и перинатальных осложнений.

В I триместре гестации у беременных в группе А установлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня ТГ с уровнем fT_4 ($R = -0,283$, $p < 0,05$), а в группах В и С – уровня ХС с уровнем fT_4 ($R = -0,514$ и $R = -0,522$, $p < 0,05$). В группе С выявлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня ЛПВП с уровнем fT_4 ($R = +0,332$, $p < 0,05$). Также в I триместре гестации в группах А, В и С выявлена прямая корреляционная взаимосвязь интенсивности ВД с уровнем fT_4 ($R = +0,366$; $R = +0,443$ и $R = +0,425$, $p < 0,05$).

Гипопрогестеронемия, гиперандрогенемия, повышение уровня кортизола приводят к возникновению угрозы прерывания беременности, клинически сопровождающейся гипертонусом миометрия. Это, совместно с дислипидемией и дисфункцией эндотелия сосудов, имеющимися уже в I триместре гестации, приводит к нарушению первой волны инвазии трофобласта.

Неполноценная первая волна инвазии ворсин трофобласта приводит к нарушению гестационной перестройки спиральных артерий, сохранению в них мышечного слоя и неполной замене его фибриноидом. Отсутствие полноценной и, что самое главное, своевременной компенсации недостатка йода в организме на фоне гестации, в совокупности с растущими потребностями материнского и плодового организмов в йоде и гормонах щитовидной железы, приводит к нарушению второй волны инвазии трофобласта.

Стойкая вазоконстрикция спиральных артерий приводит к локальной ишемии хориона и является пусковым механизмом в развитии эндотелиальной дисфункции в плацентарном комплексе, что способствует сохранению способности спиральных артерий отвечать вазоконстрикцией на сосудосуживающие стимулы. Вследствие указанных патологических процессов возникает плацентарная недостаточность, которая приводит к развитию гестационных и перинатальных осложнений

(преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода, дистресс плода).

Роды у беременных с йодным дефицитом осложняются нарушением сократительной деятельности матки, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, дистрессом плода, что приводит к увеличению частоты оперативных пособий и / или операций и увеличению кровопотери.

В послеродовом периоде также возникает ряд осложнений – анемия, гнойно-септические заболевания.

У новорожденных отмечено увеличение частоты нарушений неонатальной и постнатальной адаптации на фоне материнской гипотироксемии, обусловленной недостатком поступления йода.

С учетом сформулированной концепции механизма развития гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных йодным дефицитом, был разработан и применен дифференцированный подход к их лечению и профилактике, включающий:

1. Калия йодид 250 мкг/сутки на протяжении всего периода гестации и кормления грудью, который получали все беременные с йодурией менее 100 мкг/л.

2. Заместительная гормональная терапия (левотироксин) в индивидуально подобранных эндокринологом дозах, которую получали беременные в подгруппах IB и IIB, IC и IIC после повторного обследования через 8–10 недель и установления йодурии менее 100 мкг/л.

3. Метаболическая терапия, которую получали беременные IA, IB и IC подгрупп:

- аргинина гидрохлорид в виде сиропа внутрь по 1,0 г (5 мл) каждые 6 часов в течение 21 суток каждые 9–10 недель гестации;
- омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты внутрь по 300 мг в сутки на протяжении всего периода гестации.

Проведена оценка эффективности разработанного и примененного дифференцированного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений у женщин, проживающих в регионе природного

йодного дефицита, путем сравнительного анализа его влияния на динамику некоторых показателей гомеостаза, течения гестационного процесса, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с исходным йодным дефицитом.

Анализ гуморального гомеостаза, особенностей течения процесса гестации и перинатальных осложнений позволил оценить эффективность примененного разработанного лечебно-профилактического метода.

Следует указать, что у беременных основной – I группы (подгруппы IA, IB и IC) ко II триместру гестации сохранялся йоддефицит, аналогично беременным группы сравнения. При этом не имелось статистически значимой ($p > 0,05$) разницы уровня йодурии у беременных этих подгрупп, при сохранении разницы с группой контроля, $p < 0,05$.

Медиана йодурии у беременных в подгруппах IA, IB и IC во II триместре гестации не отличалась от показателей группы сравнения и соответствовала йодному дефициту легкой степени тяжести.

К III триместру гестации уровень йодурии у беременных основной группы статистически значимо ($p < 0,05$) вырос в сравнении со II триместром, приблизившись к показателям группы контроля. Уровень йодурии у беременных в подгруппах IA, IB и IC превышал данный показатель у беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC в 1,5 раза. Различия уровня йодурии в представленных подгруппах имели статистическое значение в сравнении с показателями подгрупп IIA, IIB и IIC, а в подгруппе IC различия носили значимый характер и в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$.

Во всех случаях медиана йодурии у беременных основной группы превышала 100 мкг/л аналогично группе контроля и группе сравнения, что подтверждает устранение недостатка йода в организме к окончанию гестационного процесса и эффективности проводимой йодной дотации.

При анализе минимальных значений йодурии у беременных основной группы в III триместре гестации не выявлено беременных с уровнем экскреции

йода с мочой менее 100 мкг/л в отличие от группы сравнения, что подтверждает высокую эффективность проводимой терапии.

Анализируя уровень ТТГ во II триместре гестации у беременных основной группы, имевших исходный йодный дефицит, было установлено наличие статистически значимой разницы ($p < 0,05$) с его уровнем у беременных группы сравнения. Различия с группой контроля имелись в подгруппе IC, $p < 0,05$. Различия уровня ТТГ у беременных основной группы и группы сравнения в данном триместре гестации носили разнонаправленный характер, что обусловлено сохраняющимся йодным дефицитом и дисфункцией щитовидной железы у беременных основной группы. Уровень ТТГ в подгруппах IA и IB практически не отличался от группы контроля, а в подгруппе IC его уровень оказался выше, чем в группе контроля в 1,6 раза.

К III триместру гестации уровень ТТГ у беременных основной группы ($p < 0,05$) изменился в сравнении со II триместром и уровнем ТТГ в группе сравнения. В основной группе (подгруппы IA, IB и IC) уровень ТТГ, превышая его уровень в группе контроля, в 1,1; 1,1 и 1,2 раза и был значимо меньше, чем у беременных группы сравнения (IIA, IIB и IIC) в 1,5; 1,7 и 2,6 раза, соответственно. Данная тенденция изменений гипофизарной стимуляции тиреоидной системы у беременных основной группы может отражать нормализацию функции гипофизарно-тиреоидной системы в условиях адекватного обеспечения организма беременных йодом и проводимой метаболической терапии.

Аналогично беременным группы сравнения у беременных основной группы ко II триместру гестации сохранялась дисфункция щитовидной железы, проявляющаяся гипотироксемией, о чем свидетельствует уровень fT_4 , который у беременных в подгруппах IA, IB и IC был статистически ($p < 0,05$) меньшим в 1,2; 1,3 и 1,2 раза в сравнении с его уровнем у беременных в группе контроля, соответственно. При этом, во II триместре гестации было выявлено у 4 (9,8 %), 11 (20,4 %) и 7 (24,1 %) беременных с уровнем fT_4 менее его минимального референтного значения (11,5 пмоль/л), соответственно в подгруппах IA, IB и IC, что

было расценено как манифестный гипотиреоз и потребовало повторной консультации эндокринолога и коррекции проводимой терапии.

К III триместру гестации уровень fT_4 у беременных в подгруппах IA, IB и IC статистически значимо ($p < 0,05$) вырос в сравнении со II триместром и, приблизившись к показателю группы контроля, был в 1,3; 1,6 и 1,5 раза большим в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC. Следует отметить, что беременных с уровнем fT_4 менее 11,5 пмоль/л в подгруппах IA, IB и IC так же, как и в группе контроля не выявлено, что отражает эффективность проводимой терапии.

Во II триместре гестации уровень fT_3 у беременных основной группы имел разнонаправленные отклонения от показателей группы сравнения и контроля. У беременных IA подгруппы его уровень был статистически ($p < 0,05$) выше в сравнении с группой контроля в 1,1 раза и не отличался от подгруппы IIA. В подгруппах IB и IC уровень fT_3 , не имея статистически значимой ($p > 0,05$) разницы с группой контроля и был статистически значимо меньше в 1,2 и 1,3 раза в сравнении с его уровнем в подгруппах IIB и IIC, соответственно.

К III триместру гестации уровень fT_3 у беременных в подгруппах IA, IB и IC приблизившись к его уровню в группе контроля ($p > 0,05$), имел статистически меньшие в 1,2; 1,4 и 1,7 раз ($p < 0,05$) показатели в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно.

При анализе уровня отношения свободного трийодтиронина к уровню свободного тироксина во II триместре гестации установлено, что у беременных в IA, IB и IC подгруппах его уровень превысил данный показатель беременных группы контроля в 1,3; 1,3 и 1,2 раза, соответственно, $p < 0,05$. Для беременных в подгруппах IB и IC такое ($p < 0,05$) различие имелось также и в сравнении с подгруппами IIB и IIC.

К III триместру гестации у беременных IA, IB и IC подгрупп отмечено статистически значимое ($p < 0,05$), в сравнении со II триместром, снижение уровня данного отношения. При этом не установлено его различий с группой контроля, но выявлена статистически значимо ($p < 0,05$) меньшая (в 1,6; 2,3 и 2,5 раза) его величина в сравнении с показателем подгрупп IIA, IIB и IIC, соответственно.

В целом, к III триместру гестации на фоне проводимой йодной дотации и метаболической терапии частота регистрации беременных с проявлениями минимальной тиреоидной недостаточности в основной группе снизилась и в подгруппах IA и IB была меньше в 7,8 и 50,6 раза в сравнении с подгруппами IIA и IIB. В подгруппе IC минимальная тиреоидная недостаточность в III триместре гестации не выявлялась.

В процессе гестации отмечался рост объема щитовидной железы, что отражает естественные механизмы стимуляции тиреоидной системы во время беременности. Во II триместре гестации в подгруппах IA, IB и IC объема щитовидной железы был статистически ($p < 0,05$) меньше в 1,4; 1,6 и 1,4 раза в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно, а у беременных в подгруппах IA и IC больше в сравнении с группой контроля.

К III триместру гестации у беременных в подгруппах IB и IC отмечается статистически значимый рост объема щитовидной железы в сравнении со II триместром, $p < 0,05$. В III триместре гестации различия объема щитовидной железы в подгруппах IA, IB и IC с группой контроля не выявлены, а в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC он оказался меньше в 1,8; 1,9 и 2,0 раза, $p < 0,05$. Следует отметить, что к III триместру гестации лишь у одной беременной в подгруппе IB объем ЩЖ превысил допустимый уровень в 18,0 см³.

У беременных основной группы на фоне проведения разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий в течение беременности не было отмечено увеличения частоты выявления АТ-ТПО и роста их уровня, превышающего допустимых значений. Это подтверждают имеющиеся данные литературы об отсутствии влияния йодной дотации на уровень АТ-ТПО.

Во II триместре гестации уровень АТ-ТПО у беременных в подгруппах IA, IB и IC был статистически значимо ($p < 0,05$) меньшим в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно, но большим в сравнении с группой контроля. Различия с группой контроля имели значимый характер для подгруппы IC, $p < 0,05$.

К III триместру гестации в подгруппах IA и IB отмечено снижение уровня АТ-ТПО, а в подгруппе IC – его рост. Для подгрупп IB и IC данные изменения

носили статистически значимый характер, $p < 0,05$. И, если в сравнении с группой контроля разница была значимой для подгрупп IB и IC, то, в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, разница была значима для всех подгрупп (IA, IB и IC) беременных основной группы, $p < 0,05$.

Данные проведенного сравнительного анализа подтверждают эффективность примененной метаболической терапии и свидетельствуют о том, что к III триместру гестации у беременных основной группы (в подгруппах IA, IB и IC) был компенсирован не только имеющийся в I и II триместрах гестации йодный дефицит, но и развивавшаяся на его фоне гипотиреоидная дисфункция щитовидной железы.

При анализе показателей липидного обмена установлено, что ко II триместру гестации у беременных основной группы (подгруппы IA, IB и IC), несмотря на проводимую с I триместра йодную дотацию, сохраняется дислипидемия аналогично группе сравнения.

К данному периоду уровень холестерина у беременных в подгруппах IA, IB и IC, превышал ($p < 0,05$) его уровень у беременных группы контроля в 1,1; 1,1 и 1,2 раза, соответственно. К окончанию гестации у беременных в подгруппах IA, IB и IC, аналогично группе контроля, зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня холестерина. Приблизившись к показателю группы контроля, уровень холестерина у беременных в подгруппах IA, IB и IC был статистически значимо меньшим ($p < 0,05$) в 1,2; 1,1 и 1,3 раза в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно.

Следовательно, к окончанию гестации, на фоне проводимой метаболической терапии у беременных основной группы была устранена гиперхолестеринемия.

Уровень триглицеридов во II триместре гестации у беременных основной группы статистически значимо превышал данный показатель группы контроля, аналогично подгруппам IIB и IIC группы сравнения, $p < 0,05$. В то же время, его уровень у беременных в подгруппах IB и IC был статистически ($p < 0,05$) меньше аналогичного показателя у беременных в подгруппах IIB и IIC.

К III триместру гестации отмечен незначительный ($p > 0,05$) рост уровня триглицеридов у беременных основной группы в сравнении со II триместром,

приближаясь к показателю группы контроля, с которым различия не имели статистический характер, различия с беременными группы сравнения носили значимый уровень ($p < 0,05$). Уровень триглицеридов к окончанию гестации у беременных основной группы (в подгруппах IA, IB и IC) был меньше его уровня в группе сравнения (в подгруппах IIА, IIВ и IIС) в 1,2; 1,4 и 1,6 раза, соответственно.

Таким образом, к окончанию гестации у беременных, получавших метаболическую терапию, была устранена гипертриглицеридемия, сохраняющаяся у беременных группы сравнения.

Проявлениями дислипидемии у беременных при йодном дефиците, по данным проведенного исследования, является снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Анализ уровня данного показателя у беременных основной группы позволил выявить, что при сохранении йодного дефицита ко II триместру гестации отмечается меньший уровень липопротеидов высокой плотности в сравнении с группой контроля. Для подгруппы IC данное различие имело значимый уровень, $p < 0,05$. Различий с группой сравнения в этот период не установлено, $p > 0,05$.

К III триместру гестации, в сравнении со II триместром, отмечено изменение уровня липопротеидов высокой плотности у беременных основной группы, которое для беременных в подгруппе IC имело значимый уровень, $p < 0,05$.

В данной ситуации обращает на себя внимание тот факт, что проводимая метаболическая терапия совместно с йодной дотацией и гормональной коррекцией оказывает выраженный положительный эффект на метаболизм липидов у беременных с йодным дефицитом.

Уровень липопротеидов высокой плотности у беременных в подгруппах IB и IC был статистически ($p < 0,05$) большим в сравнении с его уровнем у беременных группы контроля в 1,2 и 1,3 раза, соответственно. А у беременных в подгруппе IA, не получавших гормональной коррекции, уровень липопротеидов высокой плотности превышал его уровень в группе контроля всего лишь в 1,06 раза, что не имело статистического значения, $p > 0,05$. Тем не менее, уровень липопротеидов высокой плотности у беременных в подгруппах IA, IB и IC превышал его уровень

у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС в 1,2; 1,5 и в 2,0 раза, соответственно, что имело статистический уровень, $p < 0,05$.

Во II триместре гестации дислипидемия у беременных основной группы, аналогично группе сравнения, проявлялась более высоким, в сравнении с группой контроля, уровнем атерогенных липопротеидов (липопротеидов низкой и очень низкой плотности).

Для липопротеидов низкой плотности различия с группой контроля имели статистически значимый ($p < 0,05$) характер у беременных IC подгруппы, а для липопротеидов очень низкой плотности – в подгруппах IA, IB и IC. При этом разнонаправленность изменений липидного спектра крови у беременных основной группы имела место, как и при сопоставлении уровней липопротеидов низкой и очень низкой плотности между триместрами. Эти изменения, как нельзя лучше, характеризуют наличие дислипидемии у беременных с исходным йодным дефицитом (основная группа беременных и группа сравнения) во II триместре гестации.

На фоне проведения коррекции йодного потребления и дисфункции щитовидной железы с применением метаболической терапией у беременных основной группы (подгруппы IA, IB и IC) уровень атерогенных липопротеидов изменился к окончанию гестационного периода. Несмотря на то, что уровень липопротеидов низкой плотности вырос ($p < 0,05$) к III триместру гестации и его уровень в подгруппах IA, IB и IC превышал ($p < 0,05$) в 1,3; 1,2 и 1,5 раза таковой показатель группы сравнения, соответственно, он все же был меньше показателя группы контроля. Для подгрупп IA и IC различия с группой контроля носили значимый характер, $p < 0,05$.

Для липопротеидов очень низкой плотности отмечалась несколько иная тенденция. Во II триместре гестации уровень липопротеидов очень низкой плотности у беременных в подгруппах IA, IB и IC отмечался более ($p < 0,05$) высокий, соответственно на 12,9; 10,4 и 15,6 %, в сравнении с беременными группы контроля, что подтверждает наличие дислипидемии. Для беременных в подгруппах

IV и IC различия уровня липопротеидов очень низкой плотности носили статистически значимый характер ($p < 0,05$) в сравнении с подгруппами IIV и IIC.

К окончанию гестации уровень липопротеидов очень низкой плотности у беременных в подгруппах IA, IV и IC, получавших разработанную терапию, практически не изменился в сравнении со II триместром и оказался меньшим при сопоставлении с группой сравнения (подгруппами IIA, IIV и IIC) в 1,2; 1,4 и 1,6 раза, соответственно. Для всех подгрупп различия носили статистически ($p < 0,05$) значимый характер. Различий уровня липопротеидов очень низкой плотности между подгруппами IA, IV и IC и группой контроля в III триместре гестации не установлено, $p > 0,05$, что свидетельствует об устранении дислипидемии.

При анализе уровня индекса атерогенности, как интегрального показателя липидного обмена, у беременных основной группы была выявлена разнонаправленность его колебаний. Так, во II триместре гестации у беременных в подгруппах IA, IV и IC отмечался статистически ($p < 0,05$) меньший в 1,2; 1,1 и 1,4 раза уровень индекса атерогенности в сравнении с беременными IIA, IIV и IIC подгрупп, соответственно. Для подгруппы IC различия носили статистически значимый характер ($p < 0,05$) и в сравнении с группой контроля.

К окончанию гестации у беременных в подгруппах IA и IV отмечено увеличение уровня индекса атерогенности, а в подгруппе IC – его уменьшение в сравнении со II триместром, $p < 0,05$. В то же время, уровень индекса атерогенности у беременных в подгруппах IA, IV и IC оказался статистически ($p < 0,05$) значимо меньшим, как в сравнении с показателями беременных IIA, IIV и IIC подгрупп, так и с показателем группы контроля. В сравнении с беременными IIA, IIV и IIC подгрупп уровень индекса атерогенности в подгруппах IA, IV и IC был меньше в 1,6; 1,8 и 3,0 раза.

Таким образом, проведенный анализ показал, что имеющаяся во II триместре гестации дислипидемия, которая проявлялась гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, высоким уровнем индекса атерогенности, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также низким уровнем липопротеидов высокой

плотности у беременных основной группы, получавших комплекс лечебно-профилактических мероприятий по разработанной методике, была устранена к окончанию гестации.

При оценке показателей функции эндотелия сосудов во II триместре гестации у беременных в подгруппах IA, IB и IC аналогично группе сравнения (подгруппы IIA, IIB и IIC.), с которой отсутствуют статистически значимые различия ($p > 0,05$), были выявлены статистические различия с группой контроля, $p < 0,05$. Это подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции у беременных в представленных подгруппах аналогично беременным группы сравнения.

На фоне проведения метаболической терапии у беременных в подгруппах IA, IB и IC частота регистрации нормальной функции эндотелия в III триместре гестации выросла, приблизившись к показателю группы контроля, и была в 1,2; 5,5 и 5,2 раза выше в сравнении с беременными IIA, IIB и IIC подгрупп, соответственно. Статистически значимый ($p < 0,05$) рост вазодилатации между триместрами был отмечен у беременных IB и IC подгрупп.

Параллельно с увеличением случаев регистрации нормальной функции эндотелия, частота выявления нарушения эндотелиальной функции сосудов по регистрации вазоконстрикции и отсутствию реакции сосуда в пробе РГ у беременных основной группы прогрессивно снижалась со II к III триместру гестации.

Во II триместре гестации частота регистрации вазоконстрикции и отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии у беременных в подгруппах IA, IB и IC, не имела статистической ($p > 0,05$) разницы в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC. При этом разница с группой контроля отмечалась по регистрации отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии только в подгруппах IB и IC, аналогично группе сравнения, $p < 0,05$.

К III триместру гестации частота регистрации нарушения функции эндотелия у беременных основной группы снижалась, что прослеживается по частоте регистрации ВК и отсутствию реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии. Так, вазоконстрикция у беременных, получавших метаболическую

терапию, в подгруппах IA, IB и IC была меньше ($p < 0,05$) в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC на 79,4; 88,9 и 92,7 %, соответственно. А отсутствие реакции сосудистой стенки, не изменившись у беременных IA подгруппы, у беременных IB и IC подгрупп регистрировалось реже на 94,0 % и 31,0 % в сравнении с беременными IIB и IIC подгрупп, соответственно. Статистическое различие отсутствия реакции сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии с показателем группы контроля выявлено лишь для подгруппы IC, $p < 0,05$.

При анализе качественных показателей вазодилатации (интенсивность и длительность) установлено, что они у беременных в подгруппах IA и IB во II триместре гестации не имели статистической разницы ($p > 0,05$) с показателями беременных в подгруппах IIA и IIB. Для беременных IC подгруппы отмечалась статистическая разница длительности вазодилатации с подгруппой IIC, $p < 0,05$. В то же время, показатели интенсивности и длительности вазодилатации у беременных в подгруппах IA, IB и IC во II триместре гестации статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от данных показателей беременных группы контроля, что также подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции у беременных основной группы.

К окончанию гестационного процесса отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение, как интенсивности, так и длительности вазодилатации у беременных основной группы. Кроме того, в III триместре гестации отмечено значимое различие показателей интенсивности и длительности вазодилатации между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$. При этом статистические различия ($p < 0,05$) с группой контроля отмечались по показателю интенсивности вазодилатации для беременных IC подгруппы, а по показателю длительности вазодилатации – для беременных всех подгрупп основной группы (IA, IB и IC).

Таким образом, к окончанию гестации показатель интенсивности ВД у беременных в подгруппах IA, IB и IC превышал его у беременных в подгруппах IIA, IIB и IIC в 1,3 раза, для всех подгрупп, а длительность ВД – в 1,2; 1,2 и 1,4 раза, соответственно.

Немаловажно остановиться на анализе интенсивности и длительности ВК сосудистой стенки в пробе реактивной гиперемии у беременных основной группы в динамике гестационного процесса. В связи с тем, что вазоконстрикция у беременных группы контроля не встречалась, сравнивать ее интенсивность и длительность с показателями основной группы и группы сравнения не представляется возможным. В то же время, разница интенсивности и длительности вазоконстрикции между основной группой и группой сравнения прослеживалась.

У беременных IA подгруппы не отмечено статистических ($p > 0,05$) различий показателя интенсивности и длительности вазоконстрикции как во II, так и в III триместре гестации в сравнении с подгруппой IIА, несмотря на существующие различия. У беременных IB подгруппы во II триместре гестации отмечена статистическая разница ($p < 0,05$) длительности вазоконстрикции, а ее интенсивность не отличалась от показателя подгруппы IIВ.

К III триместру гестации у беременных IB подгруппы отмечено незначительное ($p > 0,05$) снижение интенсивности вазоконстрикции, а ее уровень не отличался ($p > 0,05$) от такового показателя IIВ подгруппы. Длительность вазоконстрикции, снизившись к окончанию гестации, оказалась в 1,4 раза меньше ($p < 0,05$) в сравнении с подгруппой IIВ. В сравнении с группой контроля у беременных IB подгруппы к III триместру гестации интенсивность ВК и ее длительность были статистически меньше, $p < 0,05$.

Такая же тенденция прослеживается и у беременных IC подгруппы. Во II триместре гестации интенсивность и длительность вазоконстрикции статистически не отличались от подгруппы IIC ($p > 0,05$). В III триместре гестации уровень интенсивности ВК практически не отличался от уровня II триместра, но оказался статистически ($p < 0,05$) меньше в сравнении с подгруппой IIC. Уровень длительности вазоконстрикции не имел статистически значимой разницы в сравнении с подгруппой IIC. Также не установлено статистической разницы данных показателей в подгруппе IC в сравнении с группой контроля, $p > 0,05$.

Таким образом, прослеживается четкая тенденция улучшения функции эндотелия сосудов на фоне проведения метаболической терапии у беременных основной группы при сопоставлении с беременными группы сравнения.

Нами установлена разнонаправленность отклонений уровня основных гормонов фетоплацентарного комплекса у беременных основной группы во II триместре гестации в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о наличии дисфункции фетоплацентарного комплекса аналогично группе сравнения. Так, уровень плацентарного лактогена во II триместре гестации у беременных IA подгруппы практически не отличался ($p > 0,05$) от его уровня в подгруппе IIА, а в подгруппах IB и IC уровень плацентарного лактогена статистически значимо превышал ($p < 0,05$) его уровень в подгруппах IIB и IIC. В то же время уровень ПЛ во II триместре гестации у беременных основной группы был меньше в сравнении с группой контроля. Для беременных подгрупп IA и IC данное различие имело статистический уровень, $p < 0,05$.

К окончанию гестации у беременных основной группы отмечен рост содержания ПЛ в сравнении со II триместром, и, тем не менее, его уровень оставался меньше в сравнении с группой контроля, а для беременных IA и IB подгрупп различия с группой контроля носили статистически значимый ($p < 0,05$) характер. В сравнении с беременными в подгруппах IIА, IIB и IIC уровень ПЛ у беременных в подгруппах IA, IB и IC был выше ($p < 0,05$) на 5,5; 26,9 и 5,3%, соответственно.

Уровень прогестерона у беременных в подгруппах IA, IB и IC во II триместре гестации, был меньше его уровня в группе контроля и в то же время больше в сравнении с подгруппами IIА, IIB и IIC, $p < 0,05$. К окончанию гестации отмечен статистический рост уровня Пг в сравнении со II триместром, $p < 0,05$. А его уровень, приблизившись к показателю группы контроля ($p > 0,05$), на 7,1; 11,5 и 5,0 % превышал ($p < 0,05$) таковой в подгруппах IIА, IIB и IIC, соответственно в подгруппах IA, IB и IC.

Установлено, что уровень эстриола у беременных основной группы (в подгруппах IA, IB и IC) во II триместре гестации был меньше ($p < 0,05$) в сравнении

с показателями подгрупп ПА, ПВ и ПС. Для беременных IA и IB подгрупп данная разница была статистически значима и в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. К окончанию гестации уровень Э_3 у беременных в подгруппах IA, IB и IC увеличивался, приближаясь к показателю группы контроля. В то же время, он был статистически значимо выше ($p < 0,05$) на 56,1; 15,2 и 26,8 % в сравнении с беременными подгрупп ПА, ПВ и ПС, соответственно.

При анализе уровня кортизола во II триместре гестации установлена разнонаправленность его колебаний при сопоставлении результатов у беременных основной группы, сравнения и контрольной. Уровень Кр в подгруппах IA и IC, будучи выше ($p < 0,05$) его уровня в сравнении с группой контроля, был меньше ($p < 0,05$) в сравнении с подгруппами ПА и ПС. В подгруппе IB уровень Кр, не имея статистической разницы ($p < 0,05$) с группой контроля, статистически значимо ($p < 0,05$) превышал его уровень в подгруппе ПВ.

В III триместре гестации у беременных в подгруппах IA, IB и IC уровень Кр не отличался от показателя группы контроля. Для подгруппы IC в III триместре гестации различия с подгруппой ПС носили значимый характер, $p < 0,05$. Таким образом, уровень Кр в III триместре гестации у беременных в подгруппах IA и IB был на 1,8 и 4,9 % больше, а для подгруппы IC – на 10,6 % меньше в сравнении с подгруппами ПА, ПВ и ПС, соответственно.

Регистрируемая разнонаправленность динамики уровней гормонов фетоплацентарного комплекса может свидетельствовать в пользу наличия плацентарной дисфункции. Тем не менее, отсутствие статистически значимого отличия уровня изучаемых гормонов фетоплацентарного комплекса у беременных основной группы в сравнении с группой контроля к окончанию гестационного периода может свидетельствовать в пользу отсутствия у них признаков плацентарной дисфункции, а наличие статистических различий уровня гормонов ФПК у беременных основной группы при сопоставлении с беременными группы сравнения на фоне проводимой терапии свидетельствует об ее эффективности.

При анализе течения гестационного процесса у женщин с исходным йодным дефицитом, которые получали разработанный комплекс лечебно-

профилактических мероприятий (основная группа), было установлено, что они имели меньшее количество осложнений гестации в сравнении с беременными группы сравнения, приближаясь к показателям группы контроля, различия с которой в ряде случаев не имели статистического значения.

Для беременных IA подгруппы наиболее значимым было снижение частоты бессимптомной бактериурии в 6,9 раза в сравнении с беременными IIА подгруппы. Следует отметить снижение в 3,9 раза случаев частоты преэклампсии; в 3,4 раза пиелонефрита; в 2,5 раза была снижена частота возникновения угрозы прерывания беременности; в 2,3 раза снизилась частота развития плацентарной недостаточности, и как следствие, в 2,4 раза снизилась частота развития задержки роста плода в сравнении с подгруппой IIА. Кроме того, отмечено снижение частоты возникновения анемии беременных и многоводия в 1,7 раза, частоты кольпита и ОРВИ в 1,2 и 1,1 раза, соответственно. Для таких осложнений как анемия беременных, угроза прерывания беременности, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия и преэклампсия различия между подгруппами IA и IIА были статистически значимыми, $p < 0,05$. Разница между показателями подгруппы IA и группой контроля не имела статистического уровня, $p > 0,05$.

Для беременных IB подгруппы наиболее существенным оказалось снижение частоты преэклампсии в 4,8 раза и задержки роста плода в 4,6 раза в сравнении с подгруппой IIВ. В 3,7; 3,4 и 2,4 раза снизилась частота воспалительных заболеваний мочевыделительной системы и влагалища: пиелонефрит, бессимптомная бактериурия и кольпит, соответственно. Отмечено значительное снижение частоты угрозы преждевременного прерывания беременности в 2,7 раза и анемии в 2,0 раза. Во всех перечисленных случаях различия показателей подгруппы IB в сравнении с показателями подгруппы IIВ носили значимый характер, $p < 0,05$.

Плацентарная недостаточность у беременных IB подгруппы встречалась в 2,3 раза реже в сравнении с подгруппой IIВ, а частота многоводия и ОРВИ в 1,4 и 1,02 раза реже, соответственно. Различия показателей подгруппы IB и группы контроля в приведенных случаях не значимы, $p > 0,05$.

Для беременных IC подгруппы наиболее значимым ($p > 0,05$), в сравнении с подгруппой ПС, отмечено снижение частоты задержки роста плода и бессимптомной бактериурии, частота которых снизилась в 6,9 и 4,9 раза, соответственно. Зарегистрировано снижение частоты случаев ОРВИ, угрозы прерывания беременности и многоводия в 4,4; 2,6 и 2,6 раза, соответственно. В этой группе часто встречались воспалительные заболевания мочевыделительной системы и влагалища: пиелонефрит и кольпит, частота которых была меньше, чем в подгруппе ПС в 1,9 раза.

Не имея статистической ($p > 0,05$) разницы с показателями подгруппы ПС и группой контроля, частота развития ПН и анемии у беременных IC подгруппы на фоне проведения назначенной терапии снизилась в 1,6 и 1,5 раза, в сравнении с подгруппой ПС, соответственно. Частота преэклампсии у беременных IC подгруппы, снизившись в 1,3 раза в сравнении с подгруппой ПС, все же оставалась выше в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$.

При оценке влияния применяемого комплекса лечебно-профилактических мероприятий на частоту осложнений в родах у беременных в подгруппах IA, IB и IC следует отметить, что наиболее существенным результатом проводимой нами терапии явилось снижение частоты переносенных беременностей и запоздалых родов у беременных основной группы.

У беременных IC подгруппы не наблюдалось запоздалых родов, что имеет статистически значимый результат в сравнении с беременными ПС подгруппы, $p < 0,05$. А у беременных IA и IB подгрупп их частота оказалась в 4,0 и 3,1 раза реже в сравнении с подгруппами ПА и ПВ, соответственно. В обоих случаях различия не имели значимого уровня, как в сравнении с подгруппами ПА и ПВ, так и с группой контроля, $p > 0,05$.

Подавляющее большинство родов у беременных основной группы происходило в срок (38–41 неделя гестации), так же, как в группе контроля и сравнения. При этом различия с группой контроля не имели статистически значимого уровня для всех подгрупп, а для IA и IB подгрупп и с группой сравнения, $p > 0,05$.

Частота преждевременных родов у беременных в подгруппах IA, IB и IC не имела статистической разницы ($p > 0,05$) в сравнении с беременными в подгруппах IIA, IIB и IIC и беременными группы контроля.

Таким образом, проведенный анализ не выявил существенных различий в сроках родоразрешения у женщин в сравниваемых подгруппах.

Проведение комплекс лечебно-профилактических мероприятий беременными основной группы привело к снижению частоты осложнений в родах. У беременных в подгруппах IA, IB и IC в 1,6; 2,2 и 1,8 раза, в сравнении с женщинами подгрупп IIA, IIB и IIC увеличилась ($p < 0,05$) частота нормальных родов. А частота патологических родов у женщин в подгруппах IA, IB и IC снизилась в сравнении с женщинами в подгруппах IIA, IIB и IIC в 3,2; 3,3 и 1,7 раза. Для подгрупп IA и IB данное различие носило статистически значимый характер, $p < 0,05$. Частота осложненных родов у женщин в подгруппах IA, IB и IC разнилась с показателем группы контроля и была меньше в сравнении с женщинами в подгруппах IIA, IIB и IIC в 2,3; 2,2 и 1,4 раза. Статистическое ($p < 0,05$) различие от группы сравнения отмечалось в подгруппе IB, а от группы контроля – в подгруппе IC.

Анализируя эффективность применения комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных основной группы, следует выделить тот факт, что в данной группе беременных не было отмечено гипотонических кровотечений, как и в группе контроля. А такое грозное осложнение, как дистресс плода, у беременных в подгруппах IA, IB и IC встречалось в 5,0; 8,9 и 4,9 раза реже в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, $p < 0,05$. Одновременно достигнуто снижение и других осложнений у рожениц основной группы: слабость родовой деятельности, как первичная, так и вторичная.

Уменьшилась частота развития слабости родовой деятельности у рожениц основной группы при сопоставлении с роженицами группы сравнения в 5,8; 3,1 и 2,3 раза, для рожениц IA, IB и IC подгрупп в сравнении с роженицами IIA, IIB и IIC подгрупп, соответственно. Для IB и IC подгрупп различия носили статистический

характер в сравнении с группой контроля, а для подгрупп IA, IB и IC – в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС, $p < 0,05$.

У беременных IC подгруппы вторичная слабость родовой деятельности не встречалась, как и в группе контроля, а частота первичной слабости родовой деятельности, несмотря на отсутствие статистической разницы, снизилась в сравнении с подгруппой IIС в 1,8 раза. В подгруппах IA и IB, частота первичной слабости родовой деятельности уменьшилась в 7,9 и 2,2 раза в сравнении с подгруппами IIА и IIВ, $p < 0,05$.

Частота первичной слабости родовой деятельности у рожениц IB и IC подгрупп была большей, чем в группе контроля, $p < 0,05$. Вторичная слабость родовой деятельности была зарегистрирована у беременных IA и IB подгрупп и отмечалась в 3,9 и 6,9 раза реже, в сравнении с подгруппами IIА и IIВ, соответственно, $p < 0,05$.

Зарегистрировано снижение частоты несвоевременного (преждевременного / раннего) излития околоплодных вод у рожениц в подгруппах IA, IB и IC, соответственно в 3,4; 6,1 и 3,9 раза в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС, $p < 0,05$.

Нарушение процессов отделения плаценты и выделения последа, не регистрировавшиеся у рожениц группы контроля, встречались в подгруппах IA, IB и IC в 2,0; 2,0 и 1,9 раза реже в сравнении с роженицами IIА, IIВ и IIС подгрупп.

Травмы родовых путей встречались во всех подгруппах, но если у женщин группы сравнения их количество статистически значимо ($p < 0,05$) превышало показатель группы контроля, то между показателями основной группы и группы контроля различий не установлено. Травмы родовых путей у женщин в подгруппах IA, IB и IC регистрировались в 3,9; 4,6 и 1,9 раза реже в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС, соответственно. Для подгруппы IB различие с подгруппой IIВ статистически значимо, $p < 0,05$.

Снижение частоты несвоевременного излития околоплодных вод у рожениц основной группы привело к снижению ($p < 0,05$) продолжительности безводного

периода в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС в 1,7; 1,5 и 2,5 раза, соответственно.

Наряду с этим отмечено некоторое уменьшение продолжительности родов у женщин в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС в 1,2 раза в каждом случае, $p < 0,05$.

Несмотря на снижение частоты осложнений и объема кровопотери в родах у женщин основной группы (подгруппы IA, IB и IC) в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС соответственно в 1,5; 2,2 и 1,04 раза, объем кровопотери в родах в основной группе оставался больше в сравнении с группой контроля.

Отмечено, что у беременных основной группы регистрировалась высокая частота патологических родов с использованием оперативных вмешательств. Несмотря на то, что частота оперативных родов у женщин основной группы статистически значимо снизилась в сравнении с группой сравнения, их количество остается большим, чем в группе контроля, $p < 0,05$.

Следует отметить, что в основной группе не проводились операции по извлечению плода путем наложения акушерских щипцов, как и в группе контроля, в отличие от группы сравнения. У женщин IA и IIА подгрупп не было использования вакуум экстрактора для извлечения плода. А использование данного метода для извлечения плода у женщин IB подгруппы отмечалось в 4,9 раза реже, а в IC подгруппе в 2,1 раза чаще в сравнении с женщинами IIВ и IIС подгрупп, $p < 0,05$.

Наиболее частым оперативным вмешательством во всех группах остается кесарево сечение. Несмотря на то, что его частота у женщин основной группы все же превышала таковую в группе контроля, она была меньшей при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$. Частота кесарева сечения у беременных IA, IB и IC подгрупп в сравнении с подгруппами IIА, IIВ и IIС была меньшей в 3,3; 3,8 и 1,7 раза.

У беременных IA подгруппы отмечено снижение частоты urgentных кесаревых сечений в сравнении с беременными IIА подгруппы в 4,4 раза, $p < 0,05$. У беременных IB подгруппы плановых операций кесарево сечение не было

проведено, а частота ургентных операций кесарево сечение в сравнении со IIВ подгруппой, была статистически значимо ($p < 0,05$) меньшей в 3,1 раза, что отражает снижение частоты возникновения терминальных состояний, развивающихся в родах у женщин данной подгруппы. У беременных IC подгруппы, в сравнении с подгруппой IIС, отмечено снижение частоты кесаревых сечений, как плановых, так и ургентных в 2,0 и 1,6 соответственно.

Ревизия полости матки, проводимая у рожениц IA, IB и IC подгрупп, выполнялась в 2,0; 2,0 и 2,9 раза реже в сравнении с роженицами IIA, IIB и IIC подгрупп.

Таким образом, частота оперативных родов у женщин в подгруппах IA, IB и IC была меньшей в 3,1; 4,1 и 1,9 раза в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно, $p < 0,05$.

При оценке влияния применяемого комплекса мер на течение послеродового периода установлено снижение частоты осложнений у родильниц основной группы при сопоставлении с родильницами группы сравнения. Частота нормального течения послеродового периода у родильниц основной группы имела статистическое отличие ($p < 0,05$) от группы контроля лишь в подгруппе IC. В подгруппе IA в сравнении с подгруппой IIA частота нормального течения послеродового периода была в 1,02 раза больше ($p > 0,05$); в подгруппе IB в сравнении с подгруппой IIB – в 1,2 раза больше ($p < 0,05$); в подгруппе IC в сравнении с подгруппой IIC – в 1,2 раза больше ($p > 0,05$).

Частота осложненного течения послеродового периода у родильниц IA, IB и IC подгрупп в сравнении с родильницами IIA, IIB и IIC подгрупп была меньшей в 1,2; 2,6 и 1,9 раза, соответственно. У родильниц основной группы не было зарегистрировано эндометрита в послеродовом периоде, встречавшегося в подгруппах IIB и IIC. У родильниц в подгруппах IA и IC не было отмечено послеродовых кровотечений, а их частота у родильниц в подгруппе IB была сопоставима с подгруппой IIB, $p > 0,05$.

У родильниц в подгруппе IA было отмечено не встречающееся у родильниц группы сравнения и группы контроля такое осложнение, как лактостаз.

Беременности завершились родами, в результате которых родилось 41, 54 и 29 живых детей, в подгруппах IA, IB и IC. Мертворождений не было.

При анализе состояния новорожденных основной группы было установлено, что их оценка по шкале Апгар на первой минуте после родов приближалась ($p > 0,05$) к показателю группы контроля и была выше на 6,6; 12,7 и 8,3 % в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с новорожденными в подгруппах IIA, IIB и IIC. Для подгрупп IB и IC установленные различия носили значимый характер, $p < 0,05$.

На пятой минуте после рождения состояние новорожденных в подгруппах IA, IB и IC также, как и на первой минуте характеризовалось более высокой (на 4,6; 11,1 и 1,2 %) оценкой по шкале Апгар в сравнении с новорожденными в подгруппах IIA, IIB и IIC.

Для новорожденных в подгруппах IB и IC различия носили значимый характер, $p < 0,05$. А для новорожденных в подгруппе IA различия носили значимый характер в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. У матерей в подгруппах IA, IB и IC частота рождения детей в состоянии асфиксии была в 2,4; 6,6 и 7,9 раза меньшей ($p < 0,05$) в сравнении с подгруппами IIA. IIB и IIC, соответственно. Во всех случаях это была асфиксия средней степени тяжести. Рождения детей в состоянии асфиксии тяжелой степени у матерей основной группы не наблюдалось в отличие от в подгруппы IIA группы сравнения. Следовательно, без асфиксии у матерей в подгруппах IA, IB и IC родилось в 1,1; 1,3 и 1,3 раз больше новорожденных в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно. Выявленные различия носили статистически значимый характер, $p < 0,05$.

Синдром дыхательных расстройств, регистрировавшийся у новорожденных группы сравнения, не встречался у новорожденных группы контроля и подгруппы IA. В подгруппах IB и IC данное осложнение регистрировалось в 2,0 раза реже, чем в подгруппах IIB и IIC. Признаки задержки развития у новорожденных в подгруппах IA, IB и IC регистрировались в 2,4; 4,6 и 6,9 раза реже в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно. Во всех случаях частота данного осложнения в основной группе превышала ее частоту в группе контроля, $p > 0,05$.

А для подгрупп IB и IC различия имели значимый уровень ($p < 0,05$) при сравнении с подгруппами IIB и IIC.

С признаками морфофункциональной незрелости родилось в 1,9; 1,7 и 1,6 раза меньше новорожденных в подгруппах IA, IB и IC в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC. У матерей в подгруппах IA, IB и IC, также как и в группе контроля, не зарегистрировано рождения новорожденных с родовой травмой, в отличие от группы сравнения.

Признаки задержки роста плода и морфофункциональной незрелости новорожденных коррелируют с показателями их массы и длины тела. Не установлено значимого ($p > 0,05$) различия массы тела новорожденных основной группы при сопоставлении с группами контроля и сравнения. Однако, анализ минимальных значений массы тела новорожденных в подгруппах IA, IB и IC позволил установить, что статистическая разница с группой контроля имеется при сопоставлении результатов в подгруппах IB и IC, а в подгруппах IA и IB в сравнении с подгруппами IIA и IIB, $p < 0,05$.

Средние показатели длины тела новорожденных у беременных основной группы не имели статистической ($p > 0,05$) разницы с группой контроля и группой сравнения. Разница ($p < 0,05$) была выявлена при сопоставлении результатов минимальных значений длины тела новорожденных в подгруппах IA и IB в сравнении с подгруппами IIA и IIB, что отражает эффективность проводимой разработанной нами терапии у беременных основной группы. В подгруппе IC этот показатель был сопоставим с показателем подгруппы IIC.

Проведен сравнительный анализ морфологических особенностей последов родильниц представленных групп. У родильниц основной группы (в подгруппах IA, IB и IC) статистически значимо ($p < 0,05$) чаще в 4,3; 4,6 и 5,1 раза регистрировались аномальные формы плаценты (в виде неправильного диска) в сравнении с группой контроля, соответственно. Не отмечалось статистической разницы ($p > 0,05$) данного показателя с плацентами родильниц группы сравнения.

На фоне выявления аномалий формы плаценты было зарегистрировано наличие добавочной дольки плаценты у родильниц IA и IB подгрупп.

В последах родильниц IC подгруппы не регистрировалось добавочной доли плаценты. Не установлено статистической ($p > 0,05$) разницы встречаемости данного феномена между подгруппами IA и IIA, IB и IIB, а также между подгруппами основной группы и группой контроля.

Аналогично группе сравнения в последах родильниц в подгруппах IA, IB и IC статистически чаще в 3,2; 3,9 и 4,5 раза, в сравнении с III группой, были отмечены аномалии прикрепления пуповины (парацентральное или краевое), $p < 0,05$. Кроме того, частота патологии пуповины у родильниц в подгруппах IA, IB и IC превышала ее частоту в III группе в 2,4; 4,0 и 6,1 раза, соответственно между подгруппой IA и III группой, IB и III группой, IC и III группой.

Наиболее частой из зарегистрированной патологии пуповины была патологическая извитость сосудов, которая в последах родильниц основной группы выявлялась в 1,9; 3,3 и 5,4 раза чаще, чем в последах родильниц группы контроля, соответственно. При этом, статистически значимая разница ($p < 0,05$) с группой контроля отмечена в подгруппах IB и IC, а в подгруппах IA и IB с подгруппами IIA и IIB, $p < 0,05$.

Аплазия артерии пуповины была зарегистрирована в последах родильниц основной группы в подгруппе IC и не встречалась в последах родильниц группы контроля и в последах родильниц IIB подгруппы группы сравнения.

Ложные узлы пуповины не встречались в последах родильниц III группы и в подгруппе IC. В последах родильниц IA и IB подгрупп частота регистрации данной патологии не имела статистической разницы ($p > 0,05$) в сравнении с подгруппами IIA и IIB.

Наряду с установленными особенностями последов родильниц основной группы при органомерическом анализе было зарегистрировано, что масса плацент родильниц основной группы была статистически значимо меньшей на 10,5; 17,6 12,5 % при сопоставлении с группой сравнения, $p < 0,05$. Для подгрупп IA и IB различия с группой контроля не носили значимый ($p > 0,05$) характер. В подгруппе IC масса плаценты статистически значимо ($p < 0,05$) превышала ее массу в группе

контроля. Это свидетельствует в пользу выраженных компенсаторных изменений в плацентах беременных IC подгруппы.

Толщина плацент у родильниц IA, IB и IC подгрупп она была меньше, чем в подгруппах IIA, IIB и IIC на 14,0; 16,4 и 5,5%, соответственно. В то же время, у родильниц основной группы она была большей в сравнении с группой контроля.

Диаметр плацент родильниц основной группы был больше ($p < 0,05$) в сравнении с III группой на 6,6; 7,6 и 10,1 %, соответственно в подгруппах IA, IB и IC. Различия с группой сравнения носили значимый ($p < 0,05$) характер в подгруппе IB.

Плацентарно-плодовый индекс в подгруппах IA, IB и IC был меньше ($p < 0,05$) на 12,5; 16,7 и 21,1 % в сравнении с его уровнем в подгруппах IIA, IIB и IIC. А с группой контроля статистические различия уровня ППИ отмечены лишь в подгруппе IB, $p < 0,05$.

Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия по разработанной методике клинико-морфологические признаки функциональной компенсации в плацентах родильниц основной группы (в подгруппах IA, IB и IC) регистрировались статистически ($p < 0,05$) значимо реже в 2,1; 1,9 и 3,6 раза в сравнении с плацентами родильниц группы контроля (III группа), а для подгрупп IA и IB при сравнении с показателями подгрупп IIA и IIB.

Таким образом, частота выявления морфологических признаков патологии в плацентах родильниц основной группы (в подгруппах IA, IB и IC) была меньшей в 1,9; 2,2 и 2,4 раза, при сопоставлении с показателями родильниц группы сравнения (в подгруппах IIA, IIB и IIC).

Морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности в плацентах родильниц основной группы выявлялись реже при сопоставлении с плацентами родильниц группы сравнения, но чаще, в сравнении с плацентами родильниц группы практически здоровых женщин.

Частота регистрации морфологических признаков хронической плацентарной недостаточности в плацентах родильниц IA подгруппы была в 4,9 раза больше в сравнении с плацентами родильниц группы контроля и в 1,3 раза

меньше в сравнении с плацентами родильниц ПА подгруппы; для подгруппы IB – в 4,5 раза больше в сравнении с группой контроля и в 1,5 раза меньше в сравнении с подгруппой ПВ, а для подгруппы IC – в 6,4 раза больше в сравнении с группой контроля и в 1,2 раза меньше в сравнении с подгруппой ПС.

Следует отметить, что различия данного показателя носили статистически значимый характер ($p < 0,05$) во всех случаях, кроме сравнения IC и ПС подгрупп. В структуре хронической плацентарной недостаточности в подгруппах IA, IB и IC, аналогично группе контроля, преобладала компенсированная плацентарная недостаточность. Данный показатель был статистически значимо больше в 3,9; 3,8 и 5,1 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), а также в 1,2 раза меньше и в 1,5 и 2,6 раза больше, в сравнении с подгруппами ПА, ПВ и ПС, соответственно. Различия между подгруппой IC и ПС были статистически значимы, $p < 0,05$.

Морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности с острой декомпенсацией в плацентах родильниц IA и IB подгрупп основной группы регистрировались в 2,4 и 6,1 раза реже, чем в плацентах родильниц ПА и ПВ подгрупп группы сравнения и не встречались в группе контроля и IC подгруппе.

Хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность в плацентах родильниц основной группы (в подгруппах IA, IB и IC) встречалась в 6,5; 6,0 и 11,1 раза чаще в сравнении с плацентами родильниц группы контроля, $p < 0,05$. При сопоставлении ее частоты с группой сравнения не установлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$). В тоже время, частота регистрации хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в последах родильниц IA и IB подгрупп была меньшей в сравнении с подгруппами ПА и ПВ, а в подгруппе IC большей в сравнении с подгруппой ПС.

Частота наиболее тяжелой формы плацентарной недостаточности – декомпенсированной, по клинико-морфологическим признакам в плацентах родильниц IA, IB и IC подгрупп, не имела статистических различий с ее частотой в плацентах родильниц группы контроля, а для подгруппы IA и с показателем подгруппы ПА, $p > 0,05$. В подгруппах IA, IB и IC частота хронической

декомпенсированной плацентарной недостаточности была в 2,4; 4,6 и 6,9 раза меньше в сравнении с подгруппами ПА, ПВ и ПС, соответственно.

Таким образом, данные проведенного сравнительного анализа свидетельствуют о том, что исходный ЙД приводит к развитию нарушений формирования последа как органа в процессе гестации. Это подтверждается однотипностью структурных изменений последов в основной и группе сравнения, и их отличием от последов родильниц группы контроля, имевших нормальный уровень йодного потребления. Применение разработанного комплекса мероприятий беременными основной группы, проживающими в регионе природного йодного дефицита и имеющими недостаточное йодное обеспечение в I триместре гестации привело к значительному качественному улучшению функциональных характеристик последов при сопоставлении с данными группы сравнения.

Доказана высокая эффективность применения разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий по снижению частоты гестационных и перинатальных осложнений у жительниц региона природного йодного дефицита, обусловленных недостаточным поступлением йода в организм.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и новое решение важной научной проблемы, которая заключается в снижении частоты гестационных и перинатальных осложнений, детерминированных недостаточным потреблением йода беременными, проживающими в регионе природного йодного дефицита, путем внедрения в практику патогенетически обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, разработанного на основании изучения особенностей течения гестации, родов, послеродового периода, гипотиреоидного статуса и гуморального гомеостаза беременных, а также морфофункциональных особенностей фетоплацентарного комплекса и состояния новорожденных от матерей с исходным йодным дефицитом.

1. Установлено, что у беременных, проживающих в Донецком регионе, отмечается йодный дефицит легкой степени тяжести (медиана йодурии – 63,94 мкг/л). Применение йодированной соли с целью массовой йодной профилактики не достигало рекомендуемого (90,0 %) уровня, составив 14,0 %. Всего 16,6 % обследованных беременных получали йодную профилактику, которая не имела достаточной эффективности (медиана йодурии составила 65,37 мкг/л).

У беременных с йодным дефицитом установлена более высокая, в сравнении с беременными имеющими нормальный уровень йодного потребления, частота гестационных осложнений (анемия беременных, преэклампсия, угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность и многоводие), встречавшихся, соответственно в 1,6; 3,6; 2,1; 2,3 и 2,6 раза чаще, запоздалых (в 8,4 раза) и патологических (в 3,0 раза) родов, послеродовых осложнений (в 1,5 раза), $p < 0,05$.

2. Некорригированная в I триместре гестации йодная недостаточность приводит к развитию дисфункции гипотиреоидной системы, проявляющейся гипотироксемией, минимальной тиреоидной недостаточностью (в 54,7 %) и увеличением продукции ТТГ выше 2,5 мМЕ/л (в 16,0 %). Несмотря на последующую йодную дотацию, к окончанию гестации отмечается прогрессирование гипотиреоидной дисфункции щитовидной железы с развитием

манифестного гипотиреоза у 26,2; 39,6 и 20,0 % беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС. У 10,0 % беременных ПС подгруппы во II триместре гестации отмечено развитие субклинического гипотиреоза, частота которого к III триместру достигла 20,0 %. К окончанию гестации у 21,4; 28,3 и 50,0 % беременных ПА, ПВ и ПС подгрупп отмечено увеличение объема щитовидной железы более 18,0 см³.

3. Йодный дефицит сопровождается развитием дислипидемии. В I триместре гестации в группах А, В и С уровень холестерина был выше на 5,8; 6,8 и 20,6 %, липопротеидов низкой плотности – на 10,9; 18,8 и 47,4 %, липопротеидов очень низкой плотности – на 14,0; 28,0 и 68,0 %, триглицеридов – на 13,6; 27,3 и 69,0 %, индекса атерогенности – на 12,9; 31,9 и 87,7 %, а липопротеидов высокой плотности – ниже на 2,9; 13,5 и 23,9 %. Дислипидемия сохранялась к III триместру, проявляясь более высоким уровнем холестерина (в 1,1; 1,1 и 1,3 раза), липопротеидов низкой плотности (в 1,1; 1,1 и 1,3 раза), липопротеидов очень низкой плотности (в 1,2; 1,3 и 1,5 раза), триглицеридов (в 1,2; 1,4 и 1,6 раза), индекса атерогенности (в 1,1; 1,4 и 1,9 раза) и более низким уровнем липопротеидов высокой плотности (в 1,2; 1,3 и 1,5 раза) в подгруппах ПА, ПВ и ПС в сравнении с группой контроля.

В I триместре гестации у беременных в группах А, В и С в 9,7; 12,3 и 36,9 % регистрируется эндотелиальная дисфункция сосудов, а к окончанию гестации достигает 26,2; 83,0 и 86,7 % у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС, что в 7,7; 24,4 и 25,5 раза чаще, в сравнении с группой контроля, соответственно ($p < 0,05$).

4. Частота осложнений гестации у беременных группы сравнения (в подгруппах ПА, ПВ и ПС), превышала их частоту у беременных, имеющих нормальный уровень йодного потребления: анемия беременных (в 1,3; 1,6 и 1,7 раза), угроза прерывания беременности (в 2,1; 2,3 и 3,2 раза), многоводие (в 2,8; 2,2 и 2,6 раза), пиелонефрит и бессимптомная бактериурия (в 3,3 и 4,9; 4,1 и 5,6; 3,9 и 4,9 раза), преэклампсия (в 11,2; 21,1 и 15,7 раза), плацентарная недостаточность и задержка развития плода (в 3,3 и 7,0; 3,3 и 10,0; 3,3 и 13,7 раза), соответственно, $p < 0,05$.

Частота запоздалых родов у беременных в подгруппах ПА, ПВ и ПС превышала их частоту в группе контроля в 5,6; 6,7 и 5,9 раза ($p < 0,05$). Доказана более высокая частота осложненных (в 3,3; 4,1 и 4,6 раза) и патологических (в 18,2; 25,5 и 27,5 раза) родов, послеродовых осложнений (в 3,5; 7,2 и 9,8 раза), а также частота регистрации патологии новорожденных: признаков задержки развития (в 7,0; 10,0 и 13,7 раза), асфиксии (в 7,0; 14,4 и 15,7 раза) и морфофункциональной незрелости (в 2,8; 2,8 и 4,9 раза) в подгруппах ПА, ПВ и ПС в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

5. Исходный йодный дефицит приводит к нарушению функции фетоплацентарного комплекса. В I триместре гестации в группах А, В и С отмечено снижение уровня Пг (на 12,6; 12,1 и 14,0 %), ПЛ (на 33,7; 33,5 и 37,2 %), Э₃ (на 22,6; 22,4 и 20,1 %) и повышение уровня Кр (на 24,1; 25,7 и 24,5 %) в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

К окончанию гестации сохраняется более низкий уровень Пг (на 6,9; 10,4 и 5,6 %), ПЛ (на 9,1; 23,7 и 6,1 %) и Э₃ (на 36,8; 14,6 и 22,5 %), а также более низкий на 1,7 % и 4,9 % и более высокий на 10,7 % уровень Кр, соответственно в подгруппах ПА, ПВ и ПС в сравнении с группой контроля.

У родильниц с исходным йодным дефицитом в подгруппах ПА, ПВ и ПС в сравнении с родильницами, имевшими нормальный уровень йодного потребления на протяжении всей гестации, чаще в 6,6; 6,7 и 7,6 раза регистрировались клинкоморфологические признаки хронической плацентарной недостаточности, составив 78,6; 79,2 и 90,0 %, соответственно ($p < 0,05$).

6. В I триместре гестации у беременных в группе А установлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня триглицеридов с уровнем fT₄ ($R = -0,283$; $p < 0,05$), а в группах В и С – уровня холестерина с уровнем fT₄ ($R = -0,514$ и $R = -0,522$; $p < 0,05$). В группе С выявлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня липопротеидов высокой плотности с уровнем fT₄ ($R = +0,332$; $p < 0,05$). Также в I триместре гестации в группах А, В и С выявлена прямая корреляционная взаимосвязь интенсивности вазодилатации с уровнем fT₄ ($R = +0,366$; $R = +0,443$ и $R = +0,425$, соответственно по группам, $p < 0,05$).

7. Применение разработанного дифференцированного подхода к лечению и профилактике гестационных и перинатальных осложнений позволило снизить частоту бессимптомной бактериурии и угрозы прерывания беременности в подгруппах IA (в 6,9 и 2,5 раза), IB (в 3,4 и 2,7 раза) и IC (в 4,9 и 2,6 раза), преэклампсии, пиелонефрита и анемии в подгруппах IA (в 3,9; 3,4 и 1,7 раза) и IB (в 4,8; 3,7 и 2,0 раза), задержки роста плода в подгруппах IB (в 4,6 раза) и IC (в 6,9 раза), многоводия в подгруппе IC (в 2,6 раза), перенашивания беременности (в 4,0 и 3,1 раза) в подгруппах IA и IB; патологических родов (в 3,2; 3,3 и 1,7 раза), оперативных вмешательств в родах (в 3,2; 4,1 и 1,9 раза) и послеродовых осложнений в подгруппах IA, IB и IC (в 1,2; 2,6 и 1,9 раза) в сравнении с подгруппами IIA, IIB и IIC, соответственно ($p < 0,05$).

Снижение частоты гестационных осложнений и осложнений в родах у беременных основной группы способствовало снижению частоты регистрации асфиксии (в 6,6 и 7,9 раза) и признаков задержки развития (в 4,6 и 6,9 раза) у новорожденных, соответственно в подгруппах IB и IC, что сочеталось со снижением частоты клинико-морфологических признаков хронической плацентарной недостаточности, регистрировавшейся в последах родильниц IA, IB и IC подгрупп в 1,3; 1,5 и 1,2 раза реже, составив 58,5; 53,7 и 75,9 %, в сравнении с последами родильниц IIA, IIB и IIC подгрупп ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В регионе природного йодного дефицита для женщин репродуктивного возраста показана массовая йодная профилактика путем применения на постоянной основе в домохозяйстве йодированной соли при условии отсутствия противопоказаний, определяемых эндокринологом.

2. Для женщин репродуктивного возраста, проживающих в регионе природного йодного дефицита и планирующих реализацию репродуктивных планов, обоснованным является проведение индивидуальной йодной профилактики йодидом калия в дозе 200 мкг в сутки после изучения структурно-функциональных особенностей гипофизарно-тиреоидной системы, включающей определение уровня ТТГ, fT_3 , fT_4 , расчета показателя отношения уровня fT_3 к уровню fT_4 (fT_3 / fT_4), АТ-ТПО и объема щитовидной железы по данным УЗИ. Длительность прегравидарной индивидуальной йодной профилактики составляет не менее 4–6 месяцев.

3. С момента наступления беременности у женщин, имевших прегравидарную йодную профилактику, доза калия йодида увеличивается до 250 мкг в сутки, а прием продолжается весь гестационный и лактационный период. Контроль функции гипофизарно-тиреоидной системы проводится периодически каждые 10–12 недель.

4. При наступлении беременности у женщин, не получавших в прегравидарном периоде индивидуальную йодную профилактику (калия йодид 200 мкг в сутки), показано проведение изучения структурно-функциональных особенностей гипофизарно-тиреоидной системы, включающей определение ТТГ, fT_3 , fT_4 , fT_3 / fT_4 , АТ-ТПО и объема щитовидной железы по данным УЗИ с последующей консультацией эндокринолога.

При отсутствии противопоказаний, по решению эндокринолога, всем беременным показано проведение индивидуальной йодной профилактики йодидом калия в дозе 250 мкг в сутки на протяжении гестационного и лактационного периодов.

При уровне йодурии менее 100 мкг/л необходима повторная консультация эндокринолога для возможной коррекции проводимой терапии с последующим контролем через 8–10 недель.

При уровне йодурии более 100 мкг/л, но менее 400 мкг/л, последующий контроль функции гипофизарно-тиреоидной системы проводится каждые 10–12 недель.

5. В случае выявления минимальной тиреоидной недостаточности ($fT_3 / fT_4 \geq 0,28$) и / или уровня ТТГ, превышающего рекомендуемый для I триместра гестации – 2,5 мМЕ/л, а также гипотиреоза, манифестного или субклинического, показана консультация эндокринолога и назначение заместительной гормональной терапии левотироксином в дозах, рекомендуемых эндокринологом.

Последующий контроль функции гипофизарно-тиреоидной системы проводится через 8–10 недель. При необходимости контроль осуществляется по показаниям, определяемым эндокринологом или акушером-гинекологом.

6. Всем беременным, с впервые выявленным уровнем йодурии менее 100 мкг/л независимо от срока гестации, проводимой коррекции йодного дефицита и нарушений функции гипофизарно-тиреоидной системы, показано проведение метаболической терапии с включением донатора оксида азота (аргинина гидрохлорид в виде сиропа внутрь по 1,0 г (5,0 мл) каждые 6 часов в течение 21 суток) и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (внутри по 300 мг в сутки).

Рекомендуется аргинина гидрохлорид принимать курсами в указанных дозах и продолжительности начиная с момента выявления йодурии, соответствующей йодному дефициту (< 100 мкг/л), а в дальнейшем курс терапии повторяется через каждые 9–10 недель гестации.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты рекомендуется принимать в непрерывном режиме весь период гестации в указанной дозе.

7. При выявлении гестационных и / или перинатальных осложнений возможно использование аргинина гидрохлорида в качестве донатора оксида азота в лечебных целях.

Доза и продолжительность курса терапии определяется лечащим врачом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АК – арахидоновая кислота

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

АЭС – атомная электростанция

ВД – вазодилатация

ВК – вазоконстрикция

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДВД – длительность вазодилатации

ДВК – длительность вазоконстрикции

ЗГТ – заместительная гормонотерапия

ЗРП – задержка роста плода

ИВД – интенсивность вазодилатации

ИВК – интенсивность вазоконстрикции

ИА – индекс атерогенности

ИРФ – инсулиноподобный ростковый фактор

ЙД – йодный дефицит

ЙДЗ – йоддефицитные заболевания

ЙС – йодированная соль

Кр – кортизол

ЛТ – лейкотриены

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МГ – манифестный гипотиреоз

Пг – прогестерон

ПЛ – плацентарный лактоген

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПЦ – простациклины

ПГ – простагландины
РГ – реактивная гиперемия
РФ – Российская Федерация
СГ – субклинический гипотиреоз
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
Т₃ – трийодтиронин общий
Т₄ – тироксин общий
ТГ – триглицериды
ТК – тромбоксаны
ТРГ – тиротропин релизинг гормон
ТСГ – триксинсвязывающий глобулин
ТРФ – трансформирующий ростковый фактор
ТТГ – тиреотропный гормон
ФПК – фетоплацентарный комплекс
ФРФ – фактор роста фибробластов
ХГЧ – хорионический гонадотропин человеческий
ХС – холестерин
ЦГКБ – центральная городская клиническая больница
ЩЖ – щитовидная железа
Э₃ – эстриол
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
IQ – коэффициент интеллекта
NO – оксид азота
fT₃ – трийодтиронин свободный
fT₄ – тироксин свободный
R – коэффициент корреляции Спирмена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers [Text] // United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. – 3-rd ed. – Geneva: WHO, 2007. – P. 1–97.
2. Zimmermann, M. B. Iodine-deficiency disorders [Text] / M. B. Zimmermann, P. L. Jooste, C. S. Pandav // Lancet. – 2008. – Vol. 372, N 9645. – P. 1251–1262.
3. Состояние йодной профилактики у беременных Украины на примере региональных исследований [Текст] / Н. В. Тананакина [и др.] // Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов, 27–31 мая 2012 г. – Москва, 2012. – С. 375.
4. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) [Текст] / Г. А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 14–20.
5. Асаинова, А. Е. Состояние репродуктивной системы у женщин с эндемическим зобом и гипотиреозом [Текст] / А. Е. Асаинова, Г. К. Каусова // Фармация Казахстана. – 2015. – № 11 (174). – С. 18–21.
6. Бережная, Е. В. Влияние аутоиммунного тиреоидита на течение гестационного периода [Текст] / Е. В. Бережная, А. А. Ескин, А. П. Чернышова // Современные вопросы морфологии эндокринной системы: сборник материалов III межрегиональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых / под общ. ред. П. А. Хлопонина. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 10–13.
7. Беременность и патология щитовидной железы [Текст] / Н. А. Петунина [и др.] // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 1 (35). – С. 96–103.
8. Cho, M. K. Thyroid dysfunction and subfertility [Text] / M. K. Cho // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2015. – Vol. 42. – P. 131–135.

9. Герасимов, Г. А. Россия – страна контрастов [Текст] / Г. А. Герасимов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 6–12.
10. Delange, F. Iodine deficiency [Text] / F. Delange // Braverman, L. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical / L. Braverman, R. Utiger. – 8 eds. – Philadelphia: JD Lippincott, 2000. – P. 295–316.
11. Фадеев, В. В. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита [Текст] / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 23–28.
12. Беспалов, В. Г. Йод и женское здоровье [Текст] / В. Г. Беспалов, И. А. Туманян // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 13–21.
13. Функциональное состояние щитовидной железы и репродуктивное здоровье женского населения основных этнических групп Восточной Сибири [Текст] / А. В. Лабыгина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 41–45.
14. Влияние дефицита йода на репродуктивное здоровье женщин крупного промышленного мегаполиса [Текст] / Е. В. Самыкина [и др.] // Российская наука: актуальные исследования и разработки: сборник научных статей IV Всероссийской заочной научно-практической конференции. – Самара, 2017. – С. 419–425.
15. Влияние йодного дефицита на репродуктивную систему женщин [Текст] / Ю. С. Черткова [и др.] // Завадские чтения: материалы XIII межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 171–172.
16. Krassas, G. E. Thyroid function and human reproductive health [Text] / G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinioer // Endocr. Rev. – 2010. – Vol. 31, N 5. – P. 702–755.
17. Давидян, О. В. Планирование семьи и охрана репродуктивного здоровья [Текст] / О. В. Давидян, К. В. Давидян // Молодой ученый. – 2011. – № 1 (24). – С. 256–257.

18. Подольский, В. В. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине [Текст] / В. В. Подольский, И. Б. Вовк, А. Г. Корнацкая // Здоровье женщины. – 2010. – № 4 (50). – С. 121–127.
19. Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство [Текст] / под ред. проф. В. К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2001. – 608 с.
20. Литвак, О. О. Влияние дисфункции щитовидной железы на репродуктивную систему женщины [Текст] / О. О. Литвак // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 201–206.
21. Российская Федерация. Указ. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. [Электронный ресурс]: Указ Президента. № 1351 от 09.10.07. – Москва, 2007. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/191961/>, свободный.
22. Хвыля-Олинтер, Н. А. Демографическое состояние современной России [Текст] / Н. А. Хвыля-Олинтер // Социум и власть. – 2015. – № 4. – С. 15–23.
23. Клинико-эпидемиологические аспекты бесплодного брака в регионе с малой плотностью населения [Текст] / И. П. Салдан [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 49–59.
24. Суммарный коэффициент рождаемости Российской Федерации 1946–2016 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=66257477>, свободный.
25. Демографический ежегодник России. 2017 [Электронный ресурс]: статистический сборник / под ред.: Г. К. Оксенойт, С. Ю. Никитина. – Москва, 2017. – 265 с. – Режим доступа https://rosstat.gov.ru/free_doc/doc_2017/demo17.pdf, свободный.
26. Сулакшин, С. С. Демографическая ситуация в России: Труды Центра научной политической мысли и идеологии [Текст] / С. С. Сулакшин, Л. И. Кравченко. – Москва: Наука и политика, 2014. – Вып. № 4. – 32 с.

27. Маменко, М. Е. Профилактика йодного дефицита (к вопросу о необходимости принятия национальной программы) [Текст] / М. Е. Маменко // Современная педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 39–45.
28. Бережной, В. В. Интеллект ребенка и йодный дефицит: механизмы негативного влияния и пути профилактики [Текст] / В. В. Бережной, М. Е. Маменко // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 41–45.
29. Lazarus, J. H. Iodine Status in Europe in 2014 [Text] / J. H. Lazarus // Eur. Thyroid J. – 2014. – Vol. 3. – P. 3–6
30. Iodine Deficiency in Europe: A continuing public health problem [Text] / WHO, United Nations Children's Fund. – Geneva, Switzerland, 2007. – P. 1–70.
31. Stagnaro-Green, A. Optimal care of the pregnant woman with thyroid disease [Text] / A. Stagnaro-Green // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 2619–2622.
32. Vanderpump, M. P. Epidemiology of iodine deficiency [Text] / M. P. Vanderpump // Minerva Med. – 2017. – Vol. 108, N 2. – P. 116–123.
33. Gerasimov, G. A. Overview of Iodine Deficiency Prevention Strategies in the South-Eastern Europe and Central Asia Region: 2009–2016 [Text] / G. A. Gerasimov, F. van der Haar, J. H. Lazarus // Clinical and experimental thyroidology. – 2017. – Vol. 13, N 4. – P. 16–22.
34. Zimmermann, M. B. Update of iodine status worldwide [Text] / M. B. Zimmermann, M. Andersson // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 382–387.
35. Беспалов, В. Г. Дефицит йода в питании как мультидисциплинарная проблема [Текст] / В. Г. Беспалов, И. А. Туманян //лечащий врач. – 2019. – № 3. – С. 8–12.
36. Наумова, Ю. В. Мониторинг йодного потребления и тиреоидного статуса у беременных женщин Саратовской области за 1999–2008 годы [Текст] / Ю. В. Наумова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 63–66.

37. Дедов, И. И. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений [Текст] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е. А. Трошина; под ред.: И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва: ОАО «Кonti Принт», 2012. – 173 с.
38. Кравченко, Е. Н. Особенности течения беременности и родов у беременных с заболеваниями щитовидной железы [Текст] / Кравченко Е. Н., Коваленко М. А. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 33–35.
39. Суплотова, Л. А. Профилактика йодного дефицита в Тюменской области: успех или неудача? [Текст] / Л. А. Суплотова, О. Б. Макарова, Л. Е. Ковальжина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 39–46.
40. Обеспеченность йодом взрослого населения Санкт-Петербурга [Текст] / Д. Е. Соболева [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 23–29.
41. Краснов, М. В. Динамика йодного дефицита и йоддефицитных заболеваний на территории Чувашской республики [Текст] / М. В. Краснов, В. М. Краснов, М. Н. Григорьева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 10.
42. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России: национальный доклад [Текст] / И. И. Дедов [и др.]. – Москва, 2006. – 124 с.
43. Оценка обеспеченности йодом и новый способ профилактики йододефицита у детей [Электронный ресурс] / О. С. Саблина [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 15, № 16 (111). – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-obespechennosti-yodom-i-novyy-sposob-profilaktiki-yododefitsita-u-detey#ixzz3DxBndz5v>, свободный.
44. Оценка йодного обеспечения детей школьного возраста и беременных женщин в Республике Беларусь в 2017–2018 годах [Текст] /

Т. В. Мохорт [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 149–155.

45. Исмаилов, С. И. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан [Текст] / С. И. Исмаилов, С. И. Рашитов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 197–201.

46. Распространенность йододефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста и детей 6–59 месяцев в трех областях Казахстана [Текст] / А. К. Беисбекова [и др.] // Экология человека. – 2015. – № 4. – С. 14–21.

47. Осадців, О. І. Кластерне дослідження дефіциту йоду та ефективності масової йодної профілактики в Чернігівській області [Текст] / О. І. Осадців, В. І. Кравченко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2011. – № 3 (36). – С. 51–56

48. Арабська, Л. П. Фізичний розвиток дітей, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС [Текст] / Л. П. Арабська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 1. – С. 44–47.

49. Состояние йодного обеспечения детей и женщин репродуктивного возраста в западном регионе Украины [Текст] / Н. В. Пасечко [и др.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2019. – Т. 15, № 7. – С. 541–547.

50. Ефективність йодної профілактики у вагітних жінок в регіоні легкого дефіциту йоду [Текст] / В. І. Паньків [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 125–128.

51. Чайка, В. К. Йододефицит в аспекте гестационных и перинатальных осложнений [Текст] / В. К. Чайка, Т. Н. Демина, Н. А. Фирсова // Новости фармации. Спец. выпуск. Гинекология. – 2008. – № 253. – С. 84–87.

52. Фірсова Н. О. Профілактика та лікування гестаційних і перинатальних ускладнень у вагітних з йододефіцитом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01: захист 08 грудня 2010 р. / Фірсова Наталія Олександрівна; Науково-дослідний інститут медичних проблем сім'ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України. – Донецьк, 2010. – 22 с.

53. Профилактика йододефицитных заболеваний в период беременности и лактации в РФ на примере регионального эпидемиологического исследования [Текст] / Е. А. Трошина [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 5. – С. 26–31.

54. Україна. Кабінет Міністрів. Про затвердження Державної цільової соціальної програми запобігання виникнення захворювань, спричинених йодною недостатністю на 2010–2014 роки [Електронний ресурс]: проект постанови від 2009 р. – Київ, 2009. – Режим доступу: <http://pharmasvit.com/proekt-postanovi-kabinetu-ministriv-ukra%D1%97ni-pro-zatverdzhennya-derzhavno%D1%97-cilovo%D1%97-socialno%D1%97-programi-zapobigannya-viniknennya-zaxvoryuvan-sprichinenix-jodnoyu-nedostatnistyu-na-54492.html>, вільний.

55. Кравченко, В. І. Основні етапи дослідження йодної недостатності та динаміка її ліквідації в Україні [Текст] / В. І. Кравченко // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – Т. 1, № 3. – С. 40–46.

56. Порушення макро- та мікроелементного забезпечення у хворих на вузлову патологію щитоподібної залози з регіонів, постраждалих після Чорнобильської аварії [Текст] / В. І. Кравченко [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 399–406.

57. Chukur, O. O. Dynamics of morbidity and expansion of pathology of the thyroid gland among adult population of Ukraine [Text] / O. O. Chukur // Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine. – 2018. – N 4. – P. 19–25.

58. Interaction of copper with iron, iodine, and thyroid hormone status in goitrous patients [Text] / T. G. Kazi [et al.] // Biol Trace Elem Res. – 2010. – № 134 (3). – P. 265–279.

59. Скальная, М. Г. Йод: биологическая роль и значение для медицинской практики [Текст] / М. Г. Скальная // Микроэлементы в медицине. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 3–11.

60. Смирнова, Т. Л. Физиологическое значение железа, йода, селена, хрома, никеля, кадмия и кальция в биологических процессах у женщин в различные возрастные периоды жизни (обзор литературы) [Текст] / Т. Л. Смирнова, Л. И. Герасимова // Здравоохранение Чувашии. – 2018. – № 4. – С. 41–55.

61. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations [Text] / P. Laurberg [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 13–27.
62. Monitoring the iodine status of pregnant women in the United States [Text] / K. M. Sullivan [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, N 4. – P. 520–521.
63. Iodine Intake is Associated with Thyroid Function in Mild to Moderately Iodine Deficient Pregnant Women [Text] / M. H. Abel [et al.] // *Thyroid.* – 2018. – Vol. 28, N 10. – P. 1359–1371.
64. Панєк, О. С. Прогностичні чинники акушерсько-перинатальних завершень у жінок, які мешкають в умовах природного йодного дефіциту [Текст] / О. С. Паєнок, В. І. Паньків, М. О. Костів // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2012. – № 1 (38). – С. 32–38.
65. Iodine status similarly suboptimal in Australian women who have desirable salt intakes compared to those with excessive intakes [Text] / K. Charlton [et al.] // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30. – P. 234–235.
66. Low intake of iodized salt and iodine containing supplements among pregnant women with apparently insufficient iodine status – time to change policy? [Text] / S. R. Rosen [et al.] // *Isr. J. Health Policy Res.* – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 9.
67. Подольський, В. В. Особливості стану щитовидної залози та йоурії у жінок фертильного віку, що мають фонову патологію щийки матки та проживають у районі з природним йодним дефіцитом [Текст] / В. В. Подольський, І. А. Штул // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2011. – Т.14, № 3 (ч.1 (55)). – С. 188–190.
68. Andersson, M. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade [Text] / M. Andersson, V. Karumbunathan, M. B. Zimmermann // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142. – P. 744–750.
69. Comparison of median urinary iodine concentration as an indicator of iodine status among pregnant women, school-age children, and nonpregnant women [Text] / E. M. Wong [et al.] // *Food Nutr. Bull.* – 2011. – Vol. 32 (3). – P. 206–212.

70. Validation of a simple inductively coupled plasma mass spectrometry method for detecting urine and serum iodine and evaluation of iodine status of pregnant women in Beijing [Text] / S. Yu [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2018. – Vol. 78, N 6. – P. 501–507.

71. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level [Text] / F. Delange [et al.] // Bulletin of the WHO. – 2002. – Vol. 80, № 8. – P. 633–636.

72. Выраженный дефицит йода в питании сохраняется у населения Абхазии [Текст] / Г. А. Герасимов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 33–37.

73. ЮНИСЕФ. Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения [Текст] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 100–112.

74. Герасимов, Г. А. О рекомендациях ВОЗ «Обогащение пищевой соли йодом для профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода» [Текст] / Г. А. Герасимов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 5–8.

75. Gizak, M. Epidemiology of Iodine Deficiency [Text] / M. Gizak, J. Gorstein, M. Andersson // Iodine Deficiency Disorders and Their Elimination / eds.: E. Pearce. – Berlin: Springer, Cham, 2017. – P. 29–43.

76. Thyroid function in pregnancy: What is normal? [Text] / M. Medici [et al.] // Clin. Chem. – 2015. – Vol. 61, N 5. – P. 704–713.

77. Фадеев, В. В. Оптимальное потребление йода детьми и женщинами во время беременности и лактации: практические рекомендации (по материалам практических рекомендаций ЮНИСЕФ и ВОЗ) [Текст] / В. В. Фадеев, Г. Н. Давыдова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – № 3–4. – С. 45–47.

78. Самыкина, Е. В. Гигиеническая безопасность и проблемы йоддефицитных состояний у критических групп населения [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.02.01: защищена 16 июня 2011 г. / Самыкина Елена

Владимировна; Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана. – Москва, 2011. – 46 с.

79. Stagnaro-Green, A. Thyroid disorders in pregnancy [Text] / A. Stagnaro-Green, E. Pearce // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. – № 8. – P. 650–658. doi:10.1038 / nrendo.2012.171.

80. Iodine deficiency in the prenatal period may form learning ability deficiency in the postnatal period / N. M. Rustamov [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2010. – N 178. – P. 65–68.

81. Макотченко, В. М. Эндокринная система при профессиональных заболеваниях [Текст] / В. М. Макотченко, И. С. Сонкин, З. И. Цюхно. – Киев, 1985. – 157 с.

82. Мадиярова, М. Ш. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы [Текст] / М. Ш. Мадиярова, Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 22–34.

83. Жукова, Г. Ф. Биологические свойства йода [Текст] / Г. Ф. Жукова, С. А. Савчик, С. А. Хотимченко // *Микроэлементы в медицине.* – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 7–15.

84. Кочетова, О. В. Полиморфизм генов DIO, TPO, CYPIA1 и CYPIA2 у женщин с заболеваниями щитовидной железы / О. В. Кочетова, М. К. Гайнуллина, Т. В. Викторова // *Гигиена и санитария.* – 2014. – № 3. – С. 52–56.

85. Zimmermann, M. B. Iodine deficiency [Text] / M. B. Zimmermann // *Endocr. Rev.* – 2009. – Vol.30, N 4. – P. 376–408.

86. Гальченко, А. В. Макроэлементы в питании вегетарианцев и веганов [Текст] / А. В. Гальченко, А. М. Назарова // *Микроэлементы в медицине.* – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 14–23.

87. Патология щитовидной железы у детского населения при сочетанном воздействии дефицита йода и фтористого загрязнения окружающей среды [Текст] / М. Ф. Савченков [и др.] // *Гигиена и санитария.* – 2016. – Т. 95, № 12. – С. 1201–1205.

88. Петунина, Н. А. Болезни щитовидной железы [Текст] / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.

89. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / S. Gowachirapant [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, N 11. – P. 853–863.

90. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study [Text] / T. I. Korevaar [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – N 4. – P. 35–43.

91. Maternal and umbilical cord levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in term infants and neurodevelopmental outcome at 5.5 years [Text] / F. L. Williams [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 829–838.

92. Iodine deficiency in infancy – a risk for cognitive development [Text] / T. Remer [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2010. – Bd. 135, N 31-32. – S. 1551–1556.

93. Preconception Maternal Iodine Status Is Positively Associated with IQ but Not with Measures of Executive Function in Childhood [Text] / S. M. Robinson [et al.] // *J. Nutr.* – 2018. – Vol. 148, N 6. – P. 959–966.

94. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region [Text] / M. J. Costeira [et al.] // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 159. – P. 447–453.

95. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function [Text] / J. H. Lazarus [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, N 6. – P. 493–501

96. High Body Mass Index Is an Indicator of Maternal Hypothyroidism, Hypothyroxinemia, and Thyroid-Peroxidase Antibody Positivity during Early Pregnancy / C. Han [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – N 351831. doi: 10.1155 / 2015 / 351831

97. Долгушина, Н. А. Гигиеническая оценка влияния йодного дефицита на психофизиологические показатели у детей [Текст] / Н. А. Долгушина, И. А. Кувшинова, Е. Л. Мицан, Л. А. Яковлева // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 29–32.

98. Журавлева, О. В. Особенности адаптации детей в период новорожденности, рожденных от матерей с эндемическим зобом в Амурской

области [Текст] / О. В. Журавлева, Е. Б. Романцова, О. В. Шанова // В мире научных открытий. – 2017. – Т. 9, № 4-2. – С. 10–19.

99. Коденцова, В. М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности [Текст] / В. М. Коденцова // Медицинский совет. – 2016. – № 9. – С. 106–114.

100. An animal model of marginal iodine deficiency during development: the thyroid axis and neurodevelopmental outcome [Text] / M. Gilbert [et al.] // Toxicol Sci. – 2013. – Vol. 132, N 1. – P. 177–195.

101. Курмачева, Н. А. Роль адекватного потребления йода во время беременности для профилактики нарушений интеллекта у детей: выбор дозы йодосодержащих препаратов [Текст] / Н. А. Курмачева // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 20–23.

102. Охремчук, Л. В. Медицинские последствия дефицита йода у беременных, кормящих женщин и детей раннего возраста [Текст] / Л. В. Охремчук, М. Ф. Савченков, Р. С. Мануева // Здоровье населения и окружающая среда: материалы V Всероссийской конференции. – Ангарск, 2018. – С. 316–321.

103. Охремчук, Л. В. Особенности формирования организма новорожденных детей в условиях йодного дефицита [Текст] / Л. В. Охремчук, И. Ж. Семинский // Актуальные вопросы совершенствования методологии социальной и профилактической медицины: материалы XV межрегиональной научно-практической конференции / под ред. А. Е. Агапитова. – Иркутск, 2019. – С. 5–12.

104. Петунина, Н. А. Йодный дефицит при беременности. Осложнения со стороны матери и плода [Текст] / Н. А. Петунина, Е. В. Гончарова // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 20–22.

105. Portulano, C. The Na⁺ / I-symporter (NIS): mechanism and medical impact [Text] / C. Portulano, M. Paroder-Belenitsky, N. Carrasco // Endocr.Rev. – 2014. – Vol. 35, N 1. – P. 106–149.

106. Антонова, М. С. Борьба с йод-дефицитом: история и современность [Электронный ресурс] / М. С. Антонова // Электронный журнал «Исследовано в

России». – 2004. – Т. 7. – С. 2190–2198. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/borba-s-yod-defitsitom-istoriya-i-sovremennost>, свободный.

107. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека [Текст] / А. В. Скальный. – Москва: Издательский дом «Оникс 21 век»; Мир, 2004. – 216 с.

108. Трошина, Е. А. К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека [Текст] / Е. А. Трошина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 9–16.

109. Chapter Thyroid Hormone Synthesis And Secretion [Electronic resource] / B. Rousset [et al.] // Endotext [Internet]. – South Dartmouth (MA): MD Text. com, Inc., 2000–2015. – P. 1–49. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>.

110. Dietary iodide controls its own absorption through post-transcriptional regulation of the intestinal Na⁺ / I- symporter [Text] / J. P. Nicola [et al.] // J. Physiol. – 2012. – Vol. 590, N 23. – P. 6013–6026.

111. Кандор, В. И. Гормоны щитовидной железы: биосинтез и механизм действия [Текст] / В. И. Кандор // Российский химический журнал. – 2005. – Т. XLIX, № 1. – С. 75–83.

112. Fong, P. Thyroid iodide eefflux: a team effort? [Text] / P. Fong // J Physiol. – 2011. – Vol. 589, Pt. 24. – P. 5929–5939.

113. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы [Текст] / Г. М. Кроненберг [и др.]; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва: ООО “Рид Элсивер”, 2010. – 385 с.

114. Дыдышко, Е. И. Особенности метаболических изменений крови у пациентов с дисфункцией щитовидной железы и их динамика на фоне транскраниальной электростимуляции [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 03.01.04; защищена 12 ноября 2014 г. / Дыдышко Екатерина Игоревна; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2014. – 23 с.

115. Медицинская биохимия [Текст]: учебник для медицинских вузов/В. В. Давыдов [и др.]. – Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2018. – 392 с.

116. Трошина, Е. А. Зоб [Текст] / Е. А. Трошина. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2012. – 335 с.
117. Дедов, И. И. Эндокринология. Национальное руководство [Текст] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1072 с.
118. Акушерство. Национальное руководство [Текст] / Э. К. Айламазян [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
119. Autoimmune thyroid diseases [Text] / P. Caturegli [et al.] // Curr. Opin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 19, N 1. – P. 44–48.
120. Касаткина, Э. П. Йододефицитные заболевания [Текст] / Э. П. Касаткина, Л. Н. Самсонова // Эндокринология: руководство для врачей / под ред. В. В. Потемкина. – Москва, 2013. – С. 205–228.
121. Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом [Текст] / О. Д. Рымар [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 21–30.
122. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии [Текст] / А. В. Будневский [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – № 1. – С. 13–17.
123. Diez, J. J. Relationship between thyrotropin and bodymass index in euthyroid subjects [Text] / J. J. Diez, P. Iglesias // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2011. – Vol. 119, N 3. – P. 144–150.
124. Григорьева, Н. А. Динамические изменения липидного спектра крови при физиологическом течении гестации у первородящих различных возрастных групп [Текст] / Н. А. Григорьева, Е. И. Ермакова, Т. Н. Глухова // Инновационная наука. – 2015. – № 11. – С. 214–218.
125. Influence of topical dexamethasone applications on insulin, glucose, thyroid hormone and cortisol levels in dogs [Text] / J. Gottschalk [et al.] // Res. Vet. Sci. – 2011. – Vol. 90, N 3. – P. 491–497.
126. Thymic hyperplasia in a patient with Graves' disease [Text] / E. García [et al.] // Endocrinol. Nutr. – 2009. – Vol. 56, N 2. – P. 92–95.

127. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction [Text] / Y. D. Tang [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3122–3130.

128. Синдром гипотиреоза в практике интерниста [Текст]: методическое пособие для врачей / А. М. Герасимов [и др.]; под ред. проф. Г. А. Мельниченко. – Москва, 2010. – 22 с.

129. Северин, Е. С. Биохимия [Текст]: учебник / под ред. Е. С. Северина. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 784с.

130. Delange, F. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency [Text] / F. Delange, G. Benker, Ph. Caron // *Eur. J. Endocr.* – 2008. – Vol. 136. – P. 180–187.

131. Glinoe, D. What happens to the normal thyroid during pregnancy [Text] / D. Glinoe // *Thyroid*. – 1999. – N 7. – P. 631–635.

132. Трошина, Е. А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода [Текст]: лекция / Е. А. Трошина // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – № 5. – С. 49–56.

133. Романенко, Т. Г. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита [Текст] / Т. Г. Романенко, О. И. Чайка // *Международный эндокринологический журнал*. – 2014. – № 4. – С. 89–94.

134. Шаруха, Г. В. Научное обоснование гигиенических и медико-организационных мероприятий по совершенствованию профилактики и коррекции микронутриентной недостаточности йода и железа на эндемичных территориях [Текст]: автореф. дис.... доктора мед. наук: 14.02.01: защищена 21 марта 2012 г. / Шаруха Галина Васильевна; Всероссийский научноисследовательский институт железнодорожной гигиены. – Москва, 2012. – 43 с.

135. Клиническая эндокринология [Текст]: учебник / В. Н. Хворостинка, В. Н. Лесовой, Т. А. Моисеенко; под общ.ред. В. Н. Хворостинка. – Харьков: Факт, 2008. – 541 с.

136. Луценко, М. Т. Роль липидов при беременности [Текст] / М. Т. Луценко, И. В. Довжикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – Вып. 36. – С. 7–14.
137. Феськова, А. А. Особенности нарушения обмена липидов при субклинической патологии щитовидной железы [Текст] / А. А. Феськова // Евразийский Союз Ученых. – 2015. – № 4 (13). – С. 97–100.
138. Igbal, A. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study [Text] / A. Igbal, Y. Figenschau, R. Jorde // J. Hum. Hypertens. – 2006. – Vol. 20. – P. 932–936.
139. Оценка биохимических показателей у беременных с метаболическими нарушениями: результаты сравнительного исследования [Текст] / С. Г. Дзугкоев [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 12–17.
140. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (Обзор литературы) [Текст] / Е. В. Андронов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – № 3 (17). – С. 39–44.
141. Glinioer, D. The importance of iodine nutrition during pregnancy [Text] / D. Glinioer // Public Health Nutr. – 2007. – Vol. 10, N 12A. – P. 1542–1546.
142. Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women [Text] / Z. Sang [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – E1363–E1369.
143. Silva, J. F. Placental angiogenic and hormonal factors are affected by thyroid hormones in rats [Text] / J. F. Silva, N. M. Ocarino, R. Serakides // Pathol. Res. Pract. – 2015. – Vol. 211. – P. 226–234.
144. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance [Text] / F. Pakkila [et al.] // Thyroid. – 2015. – Vol. 25. – P. 1363–1374.
145. Олина, А. А. Функциональное состояние щитовидной железы во время беременности: современный взгляд на проблему [Текст] / А. А. Олина, Г. К. Садыкова // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19, № 2 (94). – С. 178–181.

146. Петров, Ю. А. Гипофункция щитовидной железы и беременность [Текст] / Ю. А. Петров, А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 4.

147. Glinoe, D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology [Text] / D. Glinoe // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 18. – P. 404–433.

148. Особенности функции щитовидной железы во время беременности: обзор литературы [Текст] / Л. З. Аликенова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 1. – С. 13–21.

149. Прилуцкий, А. С. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности [Текст] / А. С. Прилуцкий, С. Ю. Глушич // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 5 (69). – С. 140–146.

150. Moleti, M. Thyroid physiology in pregnancy [Text] / M. Moleti, F. Trimarchi, A. Vermiglio // Endocr. Pract. – 2014. – Vol. 20, N 6. – P. 589–596.

151. The joint role of thyroid function and iodine concentration on gestational diabetes risk in a population-based study [Text] / G. A. Bell [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2019. – Vol. 98, N 4. – P. 500–506.

152. Zimmermann, M. B. The role of iodine in human growth and development [Text] / M. B. Zimmermann // Semin Cell Dev. Biol. – 2011. – Vol. 22. – P. 645–652.

153. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring [Text] / M. Alvarez-Pedrerol [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 160, N 3. – P. 423–429.

154. A randomized trial for the treatment of excessive thyroid stimulation in pregnancy: maternal and neonatal effects [Text] / D. Glinoe [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 80. – P. 258–269.

155. Narrow intra-individual variation of maternal thyroid function in pregnancy based on a longitudinal study on 132 women [Text] / M. Boas [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 161, N 6. – P. 903–910.

156. Якубова, Е. Г. Ранняя диагностика и профилактика дефицита микронутриентов (йода и железа) в период гестации [Текст]: автореф. дис.... канд.

мед. наук: 14.01.01; защищена 19 января 2012 г. / Якубова Елена Георгиевна; Тюменская государственная медицинская академия. – Тюмень, 2012. – 22 с.

157. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women [Text] / H. W. Moon [et al.] // Ann. Lab. Med. – 2015. – Vol. 35, N 2. – P. 198–204.

158. Gestation specific reference intervals for thyroid function tests in pregnancy [Text] / S. Akarsu [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2016. – doi:10.1515 / cclm-2015-0569.

159. Фадеев, В. В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации [Текст] / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 7–18.

160. Darras, V. M. Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans [Text] / V. M. Darras, S. L. J. Van Herck // J. Endocrinol. – 2012. – V. 215. № 2. – P. 189–206.

161. Механизмы плацентарной недостаточности у беременных женщин с эндемическим зобом [Текст] / М. Ф. Додхоева [и др.] // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – № 2. – С. 156–163.

162. Артыкбаев, Г. М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы) [Текст] / Г. М. Артыкбаев // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 2. – С. 46–51.

163. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status [Text] / M. Moleti [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 160, N 4. – P. 611–617.

164. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation [Text] / M. Dentice [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1830, N 7. – P. 3937–3945.

165. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты [Текст] / А. И. Кубарко [и др.]; под ред. проф. А. И. Кубарко, проф. S. Yamashita. – Минск; Нагасаки, 1998. – 368 с.
166. Management of thyroid during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline [Text] / L. De Groot [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 2543–2565.
167. Преконцепційна профілактика та особливості тактики ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з патологією щитовидної залози [Текст]: методичні рекомендації / Ю. В. Давидова [та ін.]. – Київ, 2012. – 26 с.
168. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum [Text] // Thyroid. – 2011. – Vol. 21, N 10. – P. 1–46.
169. Glinioer, D. Gestational hypothyroxinemia and the beneficial effects of early dietary iodine fortification [Text] / D. Glinioer, J. Rovet // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, N 5. – P. 431–434.
170. Zimmermann, M. B. Iodine deficiency and thyroid disorders [Text] / M. B. Zimmermann, K. Boelaert // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – Vol. 3, N 4. – P. 286–295.
171. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review [Text] / A. Alemu [et al.] // International Journal of Reproductive BioMedicine. – 2016. – Vol. 14, N 11. – P. 677–686.
172. Prenatal induced chronic dietary hypothyroidism delays but does not block adult-type Leydig cell development [Text] / E. Rijntjes [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 296, N 2. – P. 305–314.
173. Iodine deficiency and excess coexist in china and induce thyroid dysfunction and disease: a cross-sectional study [Text] / Y. Du [et al.] // PLoS One. – 2014. – N 9. – e111937.

174. Does iodine excess lead to hypothyroidism? Evidence from a case-control study in India [Text] / A. Kotwal [et al.] // Arch. Med. Res. – 2015. – Vol. 46. – P. 490–494.

175. Белих, Н. А. Вплив йодного дефіциту на тиреоїдний гормоногенез матері та плода [Текст] / Н. А. Белих // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 1 (38). – С. 39–46.

176. Safety of iodine supplementation during pregnancy in mild-to-moderate iodine deficient areas [Text] / I. Velasco [et al.] // Med. Clin. – 2009. – Vol. 132, N 14. – P. 565–566.

177. Кравченко, Е. Н. Особенности течения беременности и исходы родов у пациенток с субклиническим гипотиреозом, проживающих в условиях Крайнего Севера [Текст] / Е. Н. Кравченко, М. А. Коваленко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – № 1 (68). – С. 44–48.

178. Velasco, I. Iodine and thyroid function during pregnancy [Text] / I. Velasco, S. Gonzalez-Romero, F. Soriguer // Epidemiology. – 2010. – Vol. 21, N 3. – P. 428–429.

179. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy [Text] / R. Romano [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 164, N 2. – P. 482–485.

180. Фадеев, В. В. Генетические факторы в патогенезе йоддефицитного зоба [Текст] / В. В. Фадеев, Н. А. Абрамова // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 51–55.

181. Iodine supplementation throughout pregnancy does not prevent the drop in FT4 in the second and thirds trimesters in women with normal initial thyroid function [Text] / F. Brucker-Davis [et al.] // Eur. Thyroid. J. – 2013. – N 2. – P. 187–194.

182. Степанова, Е. М. Мониторинг проблемы йодного дефицита на примере беременных женщин, проживающих в условиях йодного дефицита [Текст] / Е. М. Степанова // Медицина. – 2016. – № 4. – С. 75–84.

183. Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения [Текст] / Л. В. Никонова [и др.] //

Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 82–87.

184. Здор, В. В. Новые участники нарушений толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы) / В. В. Здор, Е. В. Маркелова, Б. И. Гельцер // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 209–220.

185. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease [Text] / S. Hutfless [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 9. – E1466–E1471.

186. Burman, K. D. Эффекты йода на щитовидную железу: биохимические и клинические аспекты: Реферат [Текст] / K. D. Burman, L. Wartotsky // Новости науки и техники. Сер. Медицина. Вып. Клиническая эндокринология. ВИНТИ. – 2004. – № 2. – С. 1–4.

187. Свиридонова, М. А. Дефицит йода, формирование и развитие организма [Текст] / М. А. Свиридонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 9–20.

188. Кравченко, В. И. Биологическая роль йода и йодная недостаточность как патогенетический фактор возникновения тиреоидной патологии у беременных и ее профилактика [Текст] / В. И. Кравченко, Б. К. Медведев // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 111–118.

189. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. [Текст] / Е. А. Трошина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 21–37.

190. Платонова, Н. М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы [Текст] / Н. М. Платонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 12–21.

191. Методологические подходы к оценке межсистемных взаимодействий в организме при йодной недостаточности [Текст] / Л. В. Веремчук [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 123–128.

192. Моделирование системных взаимодействий при дефиците йода в организме [Текст] / Л. В. Веремчук [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII., № 4. – С. 20–22.

193. The effects of iodine on intelligence in children: a metaanalysis of studies conducted in China [Text] / M. Qian [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 14, № 1. – P.32-42

194. Urinary iodine concentrations for determining iodine status deficiency in populations [Text] // Vitamin and Mineral Nutrition Information System. – Geneva: WHO, 2013. – P. 1–5.

195. Трошина, Е. А. Современные стандарты, регламентирующие применение калия йодида у беременных и кормящих женщин [Текст] / Е. А. Трошина // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 48–52.

196. Фадеев, В. В. Гипотиреоз и изолированная гипотироксемия во время беременности [Текст] / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 6–14.

197. Turankar, S. Hyperprolactinaemia and its comparision with hypothyroidism in primary infertile [Text] / S. Turankar // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7, N 5. – P. 794–796.

198. Ходжамурадова, Д. А. Гиперпролактинемия и бесплодие в регионе йодной недостаточности (Обзор) [Текст] / Д. А. Ходжамурадова, С. И. Косимова, С. С. Хайридинова // Известия Академии Наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2015. – № 2 (190). – С. 72–77.

199. Нажмутдинова, Д. К. Взаимосвязь функциональных состояний ЩЖ и репродуктивной системы у женщин в условиях йодного дефицита [Текст] / Д. К. Нажмутдинова // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 31–34.

200. Влияние дефицита йода на репродуктивное здоровье женщины [Текст] / Р. М. Есаян [и др.] // Consilium Medicum. – 2013. – Вып. 2. – С. 33–36.

201. Сметник, А. А. Влияние щитовидной железы и ее патологии на репродуктивную функцию женщин / А. А. Сметник, А. И. Сазонова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. –С. 46–52.

202. Santiago, P. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy [Text] / P. Santiago [et al.] // Br. J. Nut. – 2013. – Vol. 110. – P. 831–839.

203. Сочетанный дефицит йода и селена в его влияние на течение беременности [Текст] / А. Ю. Лиманская [и др.] // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 2. – С. 52–56.

204. Степанова, Е. М. Влияние дефицита йода на здоровье беременных женщин и их детей в Республике Башкортостан [Текст] / Е. М. Степанова, Т. В. Моругова // Микроэлементы в медицине. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 34–38.

205. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort [Text] / K. L. Hynes [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 1954–1962.

206. Демина, Т. Н. Особенности течения третьего триместра беременности, родов, состояние плода и новорожденного у женщин на фоне йододефицита [Текст] / Т. Н. Демина, Н. А. Фирсова // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 33–36.

207. Кравченко, Е. Н. Исходы беременности и родов при заболеваниях щитовидной железы у женщин, проживающих в условиях Заполярья [Текст] / Е. Н. Кравченко, М. А. Коваленко, Г. Б. Безношенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 4. – С. 44–48.

208. Абрамова, С. В. Влияние диффузных изменений щитовидной железы на частоту возникновения осложнений беременности и родов у женщин Республики Мордовия [Текст] / С. В. Абрамова, Е. Н. Блохина, Е. М. Мурашова, Т. К. Парамонова // Международный медицинский журнал «MEDICUS». – 2018. – № 4 (22). – С. 8–9.

209. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth [Text] / B. M. Shields [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 6. – E934938.

210. Эффективность прегравидарной подготовки у женщин с диффузным нетоксическим зобом [Текст] / Ю. В. Давыдова [и др.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 3. – С. 198–201.

211. Ятимова, М. А. Влияние йодной профилактики и лечения эндемического зоба на течение беременности и перинатальные исходы [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.01; защищена 26 ноября 2009 г. / Ятимова Мархабо Атоходжаевна; Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии. – Душанбе, 2009. – 24 с.

212. Untoro, J. The challenges of iodine supplementation: a public health programme perspective [Text] / J. Untoro, A. Timmer, W. Schultink // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 89–99.

213. Zimmermann, M. B. Methods to assess iron and iodine status [Text] / M. B. Zimmermann // Br. J. Nutr. – 2008. – Vol. 99, Suppl. 3. – P. 2–9.

214. Association Between Maternal Iodine Intake in Pregnancy and Childhood Neurodevelopment at Age 18 Months [Text] / S. J. Zhou [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2019. – Vol. 188, N 2. – P. 332–338.

215. Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice area assessed during the second part of pregnancy [Text] / S. Hiéronimus [et al.] // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2009. – Vol. 70, N 4. – P. 218–224.

216. Кубалова, С. В. Нейропсихосоматическое развитие детей первого года жизни, рожденных от матерей с йоддефицитными заболеваниями в РСО-Алания [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.09; защищена 5 января 2009 г. / Кубалова Светлана Владиславовна; Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2009. – 22 с.

217. Iodine Supplementation During Pregnancy and Infant Neuropsychological Development: INMA Mother and Child Cohort Study [Text] / M. Rebagliato [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 177. – P. 944–953.

218. Особенности изменений показателей эндокринной функции фетоплацентарного комплекса и центральной гемодинамики у беременных при

преэклампсии [Текст] / Т. В. Атаджанов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2011. – № 3. – С. 75–77.

219. Bath, S. C. The effect of iodine deficiency during pregnancy on child development [Text] / S. C. Bath // Proc. Nutr. Soc. – 2019. – Vol. 78, N 2. – P. 150–160.

220. Benton, D. Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood [Text] / D. Benton // Eur. J. Nutr. – 2008. – Vol. 47, Suppl. 3. – P. 38–50.

221. Thyroid hormone action in cerebellum and cerebral cortex development [Text] / F. Chatonnet [et al.] // J. Thyroid. Res. – 2011. – Vol. 2011. – P. 145762

222. Черненко, Ю. В. Диагностика, профилактика и коррекция врожденных пороков развития [Текст] / Ю. В. Черненко В. Н. Нечаев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 379–383.

223. Li, M. Neonatal TSH screening: is it a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations? [Text] / M. Li, C. J. Eastman // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 63–75.

224. Maternal Subclinical Hypothyroidism Impairs Neurodevelopment in Rat Offspring by Inhibiting the CREB Signaling Pathway [Text] / Y. Zhang [et al.] // Mol Neurobiol. – 2015. – Vol. 52. – P. 432–441.

225. Додхоева, М. Ф. Ведение беременных с эндемическим зобом [Текст] / М. Ф. Додхоева, М. А. Ятимова // Вестник Авиценны. – 2011. – № 4. – С. 78–83.

226. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children [Text]. – Geneva: WHO, United Nations Children's Fund, 2007. – P. 1–2.

227. Распространенность йодного дефицита в популяции беременных женщин и его влияние на перинатальные исходы [Текст] / Е. Г. Якубова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12, № 2 (66). – С. 148–150.

228. Балаболкин, М. И. Фундаментальная и клиническая тиреодология [Текст]: руководство: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская. – Москва: Медицина, 2007. – 814 с.

229. Браверман, Л. И. Болезни щитовидной железы [Текст] / Л. И. Браверман. – Москва: Медицина, 2000. – 432 с.
230. Горбачев, А. Л. Йодный дефицит как медико-социальная проблема [Текст] / Г. А. Горбачев // Северо-Восточный научный журнал. – 2013. – № 1. – С. 32–37.
231. Zimmermann, M. B. Symposium on «Geographical and geological influences on nutrition». Iodine deficiency in industrialised countries [Text] / M. B. Zimmermann // Proceedings of the Nutrition Society. – 2010. – Vol. 69. – P. 133–143.
232. Niwattisaiwong, S. Iodine deficiency: Clinical implications [Text] / S. Niwattisaiwong, K. D. Burman, M. Li-Ng // Cleve Clin. J. Med. – 2017. – Vol. 84, N 3. – P. 236–244.
233. Iodine Deficiency in a Study Population of Norwegian Pregnant Women-Results from the Little in Norway Study (LiN) [Text] / L. Dahl [et al.] // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, N 4. – pii: E513.
234. Жукова, Н. П. Липидный обмен и развитие плода у беременных с гипотиреозом [Текст] / Н. П. Жукова, Н. С. Осочук // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 1 (19). – С. 90–93.
235. Диагностическая ценность определения липидов крови при высоконормальных и субклинических уровнях тиреотропного гормона для профилактики и лечения нарушений липидного обмена [Текст] / О. Д. Рымар [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 34–39.
236. Капралова, И. Ю. Содержание витамина D₃ и некоторых адипокинов при гипотиреозе [Текст] / И. Ю. Капралова, А. Ф. Вербовой, Л. А. Шаронова // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 42–45.
237. Гребенников, И. Н. Липопротеины высокой плотности: не только обратный транзит холестерина [Текст] // И. Н. Гребенников, В. А. Куликова // Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 12–19.

238. Pearce, E. N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism [Text] / E. N. Pearce // J. Clin. Endocr. – 2012. – Vol. 97, N 2. – P. 326–333.

239. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis [Text] / T. Tagami [et al.] // Endocr. J. – 2010. – Vol. 57, N 3. – P. 253–258.

240. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study [Text] / S. Tognini [et al.] // Thyroid. – 2012. – Vol. 22. – P. 1096–1103.

241. Дислипидемия при субклинической гипотиреозной функции щитовидной железы и эффективность ее коррекции заместительной терапией L-тироксинотом [Текст] / А. В. Будневский [и др.] // Молодой ученый. – 2014. – № 17. – С. 138–141.

242. Петунина, Н. А. Сравнительный анализ уровня адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия / отсутствия заместительной терапии левотироксинотом [Текст] / Н. А. Петунина, Н. Е. Альтшулер // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 12–15.

243. Будневский, А. В. Качество жизни и особенности терапии субклинического гипотиреоза у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / А. В. Будневский, М. Ю. Каверзина // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 52–57.

244. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population [Text] / R. K. Marwaha [et al.] // Clin. Biochem. – 2011. – Vol. 44, N 14-15. – P. 1214–1217.

245. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism [Text] / A. Hernández-Mijares [et al.] // Clin. Endocr. (Oxf.). – 2013. – Vol. 78, N 5. – P. 777–782.

246. Фадеев, В. В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей [Текст] / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 20–26.

247. Дробышева, Е. С. Распространенность и клинические аспекты кордарон-ассоциированных тиреопатий у женщин в постменопаузе с фибрилляцией предсердий и сопутствующей патологией [Текст] / Е. С. Дробышева, Н. М. Семенина, А. В. Чернова // Молодой ученый. – 2014. – № 5. – С. 141–143.

248. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study [Text] / S. M. Boekholdt [et al.] / Clin. Endocrin. (Oxf.). – 2010. – Vol. 72. – P. 404–410.

249. Grais, I. M. Thyroid and the heart [Text] / I. M. Grais, J. R. Sowers // Am. J. Med. – 2014. – Vol. 127, N 8. – P. 691–698.

250. Эффективность и безопасность заместительной гормонотерапии левотироксином у больных с субклиническим гипотиреозом и сердечной недостаточностью [Текст] / А. Г. Овчинникова [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 70–74.

251. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypo thyroidism: re-analysis of the Whickham Survey cohort [Text] / S. Razvi [et al.] // J. Clin. Endocr. – 2010. – Vol. 95. – P. 1734–1740.

252. Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality [Text] / N. Rodondi [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1365–1374.

253. Assessment of the Cardiovascular Risk in Subclinical Hypothyroidism [Text] / P. Anand [et al.] // Int. J. Pharm. Bio. Sci. – 2012. – N 2. – P. 128–134.

254. Altered fructosamine and lipid fractions in subclinical hypothyroidism [Text] / S. V. Udupa [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 18–22.

255. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism [Text] / L. B. Liang [et al.] // Sichuan Da XueXueBao Yi Xue Ban. – 2013. – Vol. 44, N 6. – P. 954–956.

256. Дорофиев, Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (Обзор литературы) [Текст] / Н. Н. Дорофиев // Бюл. ФДВ. – 2018. – Вып. 68. – С. 107–116.

257. Комилова, М. С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода [Текст] / М. С. Комилова, Ж. Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 1. – С. 18–23.

258. Макулова, М. И. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза [Текст] / М. В. Макулова // Журнал Акушерства и Женских Болезней. – 2014. – Т. LXII, вып. 6. – С. 44–54.

259. Липатов, И. С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации [Текст] / И. А. Липатов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.

260. Калиматов, Д. М. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях [Текст] / Д. М. Калиматов, Е. П. Шатунова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 21–25.

261. Ишуткина, Н. А. Липидный спектр и состояние эндотелия сосудов пуповины у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией [Текст] / Н. А. Ишуткина, Н. Н. Дорофиенко // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 38–40.

262. Дислипидемия и функция эндотелия у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с тиреоидитом [Текст] / Н. С. Канавец [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2014. – Т. XXI, № 3. – С. 21–24.

263. Ишуткина, Н. А. Оценка показателей липидного метаболизма у рожениц и их новорожденных при цитомегаловирусной инфекции [Текст] / Н. А. Ишуткина, Н. Н. Дорофиенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Вып. 60. – С. 70–74.

264. Фединчук, Г. В. Вплив лікувально-профілактичних заходів на гомеостаз та біохімічний обмін при преєклампсії на тлі йододефіциту [Текст] / Г. В. Фединчук, В. А. Маляр // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 2 (66). – С. 49–51.

265. Паснок, О. С. Показники метаболізму оксиду азоту та нуклеїновий гомеостаз у вагітних із ендемічними тиреопатіями [Текст] / О. С. Паснок, А. Г. Ципкун, М. О. Костів // Здоровье женщины. – 2012. – № 6 (72). – С. 103–106.

266. Бойчук, А. В. Патогенетична роль донаторів оксиду азоту в комплексній профілактиці затримки розвитку плода у вагітних з хронічною інтоксикацією солями важких металів [Текст] / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна // Актуальні питання педіатрії та гінекології. – 2010. – № 1. – С. 72–78.

267. Юзвенко, Т. Ю. Вплив гіпотериозу на окремі ланки метаболізму, структури серця за умов інсулінорезистентності [Текст] / Т. Ю. Юзвенко // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 4 (60). – С. 31–35.

268. Факторы дисфункции эндотелия и состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с варикозной болезнью и хронической венозной недостаточностью [Текст] / Э. М. Джобава [и др.] // Журналь Акушерства и Женскихъ болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 2. – С. 72–76.

269. Белова, Н. Г. Характер изменений показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и эндотелиальной дисфункции при беременности, осложненной гестозом [Текст] / Н. Г. Белова, Л. А. Гаркова, В. В. Удут // Мать и Дитя: материалы V Регионального научного форума. – Геленджик, 2011. – С. 32.

270. Макаров, О. В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии [Текст] / О. В. Макаров, Е. Н. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 35–42.

271. Гуреев, В. В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза [Текст] / В. В. Гуреев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123). – С. 5–12.

272. Uhrin, P. A modulator of VEGF-induced angiogenesis [Text] / P. Uhrin, J. M. Breuss // Cell Adh. Migr. – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 23–26.

273. George, E. M. Endothelin: Key mediator of hypertension in preeclampsia [Text] / E. M. George, J. P. Granger // Am. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 24, N 29. – P. 964–969.

274. Maytt, L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta [Text] / L. Maytt // Placenta. – 2010. – Vol. 30. – P. 66–69.
275. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии [Текст] / Б. И. Медведев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 30–35.
276. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов [Текст] / А. Е. Коваленко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 43–47.
277. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз [Текст] / И. И. Дубинина [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 42–46.
278. Effects of Thyrotropin on Peripheral Thyroid Hormone Metabolism and Serum Lipids [Text] / M. Carolien [et al.] // Thyroid. – 2018. – N 2. – P. 168–174. <http://doi.org/10.1089/thy.2017.0330>
279. Коденцова, В. М. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных микроэлементами пищевых продуктов и йодирования соли [Текст] / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская, Д. В. Рисник // Микроэлементы в медицине. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 3–20.
280. Практическое руководство по устранению йодной недостаточности [Текст]: техническое пособие № 3 / ICCIDD, UNICEF, WHO / под ред. Дж. Т. Дум, Ф. Ван Дер Хар. – Женева, 1994. – 59 с.
281. Wolff, J. Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis [Text] / J. Wolff // Medicine (Baltimore). – 2001. – Vol. 80, N 1. – P. 20–36.
282. Российская Федерация. Постановление. О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения [Электронный ресурс]: постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.06.2013 N 31. – Москва, 2013. – режим доступа: <http://24.rospotrebnadzor.ru/links/NormMetodObesp/99947>, свободный.

283. Iodine deficiency in pregnant women after the adoption of the new provincial standard for salt iodization in Zhejiang Province, China [Text] / G. Mao [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 313.

284. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study / M. B. Zimmermann [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2005. – Vol. 82. – P. 388–392.

285. Российская Федерация. Постановление. О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода [Электронный ресурс]: постановление Правительства РФ от 05 октября 1999 г. (с изменениями на 4 сентября 2012 года) № 1119. – Режим доступа: <http://bestpravo.ru/fed1999/data03/tex14665.htm>, свободный.

286. Полное устранение дефицита йода в питании населения Армении путем всеобщего йодирования пищевой поваренной соли [Текст] / Г. А. Герасимов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 51–55.

287. Сехниашвили, З. Ш. Устранение дефицита йода в питании населения Грузии: результаты национального исследования в 2005 году [Текст] / З. Ш. Сехниашвили, П. Сучдев, Г. А. Герасимов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 48–51.

288. Panth, P. A Review of Iodine Status of Women of Reproductive Age in the USA [Text] / P. Panth, G. Guerin, N. M. DiMarco // Biol. Trace Elem. Res. – 2019. – Vol. 188, N 1. – P. 208–220.

289. Трошина, Е. А. Современные аспекты профилактики и лечения йододефицитных заболеваний. фокус на группы риска [Текст] / Е. А. Трошина // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 82–85.

290. Щеплягина, Л. А. Препараты йода в укреплении здоровья детей / Л. А. Щеплягина // ConsiliumMedicum. Педиатрия. – 2010. – Т. 12, № 1 – С.12–16.

291. Нетесова, А. И. Разработка эффективных средств профилактики и коррекции йодной недостаточности [Текст] / А. И. Нетесова // Fundamental and

applied science: theory and practice: материалы международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2017. – С. 149–152.

292. Оценка эффективности профилактики йодного дефицита в популяции беременных женщин на примере женской консультации г. Тюмень [Текст] / К. А. Сидоренко [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 2 (17). – С. 86–87.

293. Ковальжина, Л. С. Профилактика йодного дефицита: информированность учащейся молодежи, проживающей на эндемичной территории [Текст] / Л. С. Ковальжина, Л. А. Суплотова, О. Б. Макарова // Терапевт. – 2014. – № 4. – С. 53–58.

294. Суплотова, Л. А. Оценка индикаторов медико-биологического мониторинга йододефицитных заболеваний / Л. А. Суплотова, О. Б. Макарова, Л. С. Ковальжина, Г. В. Шахуро // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 96–108.

295. Фадеев, В. В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности 2017 года [Текст] / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 128–139.

296. Щеплягина, Л. А. Профилактика дефицита йода у беременных и кормящих женщин: проблемы и решения [Текст] / Л. А. Щеплягина, Н. А. Курмачева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 4. – № 29–33.

297. Iodine status of regnant women in a metropolitan city which proved to be an iodine-sufficient area. Is mandatory salt iodisation enough for pregnant women? [Text] / E. Oral [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2016. – Vol. 32, N 3. – P. 188–192.

298. Витман, М. А. Использование биологически активных добавок к пище для профилактики йоддефицитных заболеваний [Текст] / М. А. Витман, Т. В. Пилипенко // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № S5. – С. 28.

299. Белей, О. А. Использование результатов скрининга неонатального тиреотропного гормона для оценки состояния йодного дефицита в Тюменской области [Текст] / О. А. Белей // Университетская медицина Урала. – 2015. – Т. 1, № 1 (1). – С. 4–6.

300. Возможности использования кожного йодного теста для профилактики дефицита йода [Текст] / И. С. Сапожников [и др.] // Аспекты безопасности жизнедеятельности и медицины: материалы международной научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 2017. – С. 73–78.

301. Горбачев, А. Л. Содержание йода в волосах как показатель йодного статуса на индивидуальном и популяционном уровнях [Текст] / А. Л. Горбачев, А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 41–44.

302. Информативность эпидемиологических показателей в оценке йодной обеспеченности населения (на примере регионов Российской Федерации) [Текст] / Е. А. Трошина [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 5. – С. 367–372.

303. Ковальжина, Л. С. Профилактика йодного дефицита: оценка употребления йодированной соли разными группами населения [Текст] / Л. С. Ковальжина, А. Н. Силин, О. Б. Макарова // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 2-1 (82). – С. 114–116.

304. Макарова, О. Б. Роль неонатальной гипертиреотропинемии в мониторинге программы профилактики йодного дефицита на эндемичной территории [Текст] / О. Б. Макарова, Л. А. Суплотова // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием. – Москва, 2019. – С. 30–31.

305. Социально-гигиенический мониторинг в реализации региональной стратегии профилактики йодного дефицита [Текст] / Л. А. Суплотова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 225–230.

306. Степанова, Е. М. Йодурия как критерий йодного дефицита [Текст] / Е. М. Степанова, Т. В. Моругова, С. А. Денисова // Достижения

персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра: сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. – Москва, 2016. – С. 299.

307. Суплотова, Л. А. Неонатальная гипертиреотропинемия – индикатор оценки тяжести йодного дефицита в популяции? [Текст] / Л. А. Суплотова, О. Б. Макарова, Л. С. Ковальжина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 47–53.

308. Белых, Н. А. Оценка эффективности различных методов йодной профилактики у детей грудного возраста в регионе легкого йодного дефицита [Текст] / Н. А. Белых, М. Е. Маменко // Педиатр. – 2013. – Т. IV, № 3. – С. 94–101.

309. Макарова, О. Б. Скрининг на врожденный гипотиреоз: использование в мониторинге йодного дефицита на эндемичной территории [Текст] / О. Б. Макарова, Л. А. Суплотова, Е. Б. Храмова // Репродуктивное здоровье женщин и мужчин: сборник тезисов IV Всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2019. – С. 23–24.

310. Анчева, И. А. Функциональное питание при беременности [Текст] / И. А. Анчева // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 4. – С. 22–28.

311. Балан, В. Е. Микронутриентная поддержка женщин во время беременности [Текст] / В. Е. Балан, Е. В. Тихомирова, В. В. Овчинникова // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 4. – С. 280–285.

312. Доброхотова, Ю. Э. Питание во время беременности [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 25, № 15. – С. 1102–1106.

313. Коррекция рациона беременных: доказательные данные [Текст]: информационный бюллетень / В. Е. Радзинский [и др.]. – Москва: StatusPraesens Profmedia, 2017. – 26 с.

314. Виниченко, Д. С. Оценка обеспеченности селеном больных диффузным токсическим зобом и изучение его роли в формировании заболевания [Текст] / Д. С. Виниченко, Л. В. Квиткова, С. Ф. Зинчук // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 37.

315. Лыгденов, Д. В. Влияние органических форм йода и цинка на соотношение прооксидантных и антиоксидантных систем организма при йодной недостаточности [Текст] / Д. В. Лыгденов, Е. В. Сордонова, С. Д. Жамсаранова // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2017. – Т. 7, № 4 (23). – С. 36–43.

316. О новых тенденциях в нутрициальной поддержке беременности [Текст] / О. А. Громова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 21–28.

317. Косминська, Н. С. Вплив екологічно несприятливого довкілля на формування тиреоїдної патології в дітей на фоні йодного дефіциту [Текст] / Н. С. Косминська, О. З. Гнатенко, С. О. Печеник, Г. С. Чайковська // Здоровье ребенка. – 2014. – № 1 (52). – С. 45–48.

318. Drutel, A. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians [Text] / A. Drutel, F. Archambeaud, P. Caron // Clinical Endocrinology. – 2013. – P. 155–164.

319. Selenium Intake in Iodine-Deficient Pregnant and Breastfeeding Women in New Zealand [Text] / Y. Jin [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, N 1. – pii: E69.

320. Коденцова, В. М. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа [Текст] / В. М. Коденцова, Л. С. Намазова-Баранова, С. Г. Макарова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 478–493.

321. Громова, О. А. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. Г. Кошелева // РМЖ. Мать и дитя. – 2011. – № 1. – С. 51–58.

322. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis [Text] / K. A. Toulis [et al.] // Thyroid. – 2010. – Vol. 20, N 10. – P. 1163–1173.

323. Hess, S. Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies [Text] / S. Y. Hess // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 117–132.

324. Blazewicz, A. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography [Text] / A. Blazewicz, W. Dolliver // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2010. – Vol. 878, N 1. – P. 34–38.

325. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation [Text] / S. Ertek [et al.] // Hormones (Athens). – 2010. – Vol. 9, N 3. – P. 263–268.

326. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов [Текст] / О. А. Громова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – № 1 (6). – С. 10–23.

327. Курмачева, Н. А. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь с ранних сроков беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов [Текст] / Н. А. Курмачева, И. Е. Рогожина, Ю. В. Черненко, О. С. Панина // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 19–25.

328. Мушак, Н. И. Профилактика плацентарной дисфункции у беременных с артериальной гипертензией в условиях йодного дефицита [Текст] / Н. И. Мушак // Здоровье женщины. – 2018. – № 2. – С. 22–26.

329. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных женщин с диффузным зобом и гипотироксинемией [Текст] / Ш. Д. Сайдахмадова [и др.] // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 565–569.

330. Ковтун, О. П. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов [Текст] / О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян, О. Э. Соловьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 1. – С. 33–39.

331. Snart, C. J. P. Iodine Status and Associations with Birth Outcomes in Three Major Cities in the United Kingdom [Text] / C. J. P. Snart [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, N 2. – pii: E441.

332. Федотова, Н. Е. Йод как базовая составляющая развития плода, ребенка, взрослого на северных территориях [Текст] / Н. Е. Федотова, Я. В. Гирш // Север

России: стратегии и перспективы развития: материалы II Всероссийской научно-практической конференции. – Сургут, 2016. – С. 165–168.

333. Leung, A. M. Children of mothers with iodine deficiency during pregnancy are more likely to have lower verbal IQ and reading scores at 8–9 years of age [Text] / A. M. Leung, G. A. Brent // *Evidence-based Nursing*. – 2014. – Vol. 17, N 3. – С. 86.

334. Berbel, P. An evo-devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development: etiological implications for autism [Text] / P. Berbel, D. Navarro, G. C. Roman // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2014. – N 5. – P. 146.

335. Importance of isolated gestational hypothyroxinemia in the development of obstetric and somatic pathologies [Text] / N. Morchiladze [et al.] // *Georgian. Med. News*. – 2018. – Vol. 278. – P. 39–45.

336. Iodine deficiency in women of childbearingage: not bread alone? [Text] / K. Burns [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 27, N 4. – P. 853–859.

337. Iodine status during pregnancy and lactation: a pilot study in the Netherlands [Text] / E. Stoutjesdijk [et al.] // *Neth. J. Med.* – 2018. – Vol. 76, N 5. – P. 210–217.

338. Maternal Iodine Insufficiency and Excess Are Associated with Adverse Effects on Fetal Growth: A Prospective Cohort Study in Wuhan, China [Text] / R. Chen [et al.] // *J. Nutr.* – 2018. – Vol. 148, N 11. – P. 1814–1820.

339. Maternal Iodine Status is Associated with Offspring Language Skills in Infancy and Toddlerhood [Text] / M. W. Markhus [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N 9. – pii: E1270.

340. Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children's brain function: protocol of an ongoing randomised controlled trial: the SWIDDICH study [Text] / S. Manousou [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, N 4. – e019945.

341. Iodine Status during Pregnancy in a Region of Mild-to-Moderate Iodine Deficiency is not Associated with Adverse Obstetric Outcomes; Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) [Text] / B. Torlinska [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N 3. – pii: E291.

342. Пат. № 35040 Российская Федерация, МПК G01N 33 / 78. Способ ранней диагностики минимальной тиреоидной дисфункции у беременных / Орлов

В.И., Королева Е.В.; патентообладатель ФГУ Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – № 2006117287 / 15; заявл. 19.05.2006; опубл. 27.11.2007, Бюл. 33. – 8 с.

343. Медведев, М. В. Пренатальная эхография [Текст] / М. В. Медведев. – Москва, 2005. – 560 с.

344. Grannum, P. A. T. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity [Text] / P. A. T. Grannum, R. L. Berkowitz, J. C. Hobbins // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 133, N 8. – P. 915–922.

345. Manning, F. A. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile [Text] / F. A. Manning, L. D. Piatt, L. Sipos // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1980. – Vol. 136, N 6. – P. 787–792.

346. Воскресенский, С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Доплерометрия. Биофизический профиль [Текст]: учебное пособие. – Минск: Книжный Дом, 2004. – 304 с.

347. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, N 8828. – P. 1111–1115.

348. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? [Текст] / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84.

349. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих [Текст] / В. П. Реутов [и др.]. – Москва: Наука, 1998. – 159 с.

350. Никольский, В. П. Определяющая роль эндотелия в стабилизации потерь давления при изменениях кровотока в малых артериях [Текст] / В. П. Никольский, А. Н. Рогоза, В. М. Хаяутин // Физиологический журнал. – 1991. – № 9. – С. 21–33.

351. Lierberman, E. Nitric oxide mediates the vasodilatator responses to flow in humans [Text] / E. Lierberman, S. Knab, M. Creger // Circulation. – 1994. – Vol. 90, N 5. – P. 138.

352. Khayutin, V. M. Active arterial function: prompt adaptation of the vascular lumen to the blood flow and viscosity[Text] / V. M. Khayutin // Contemporary problems of biomechanics / eds. G. G. Cherniy, S. A. Regirer.– NY, 1990. – P. 142–207.

353. Рац. Предложение. Украина. Модифицированный метод исследования вазорегулирующей функции эндотелия [Текст] / Н. В. Калинкина, Е. В. Кетинг, И. Г. Резникова, О. И. Столика, О. А. Дунаева. – Удостоверение № 103; опубл. 30.09.99. – Донецк: ИНВХ, 1999.

354. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения [Текст] / О. В. Иванова [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 41–46.

355. Зосимов, А. Н. Доказательное рецензирование медицинских диссертаций [Текст] / А. Н. Зосимов, Л. К. Пархоменко. – Харьков: Факт, 2008. – 150 с.

356. Герман, Л. В. Оцінка гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням [Текст] / Л. В. Герман, І. В. Каліновська // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т. V, № 1 (5). – С. 56–60.

357. Плацентарная дисфункция на фоне эндокринной патологии [Текст] / А. Ю. Щербаков [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 22–24.

358. Практическая гормонодиагностика в акушерстве и гинекологии [Текст]: руководство для врачей / С. В. Зяблицев [и др.]. – Донецк, 1998. – 74 с.

359. Цинзерлинг, В. А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений [Текст]: практическое руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельников. – Санкт-Петербург: Элби СПб, 2020. – 352 с. илл.

360. Коньков, Д. Г. Обоснованность превентивного назначения L-аргинина в I триместре беременности при гестационной эндотелиопатии [Текст] / Д. Г. Коньков, А. В. Старовер // Здоровье женщины. – 2012. – № 9 (75). – С. 92–96.

361. Макацария, А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике [Текст] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе; под ред. В. Н. Кусаиновой. – Москва: Триада-Х, 2003. – 904 с.

362. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy [Text] / C. M. Smuts [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 101. – P. 469–479.

363. Ohira, T. Resolvin E1 receptor activation signals phosphorylation and phagocytosis [Text] / T. Ohira, M. Arita, K. O. Mori // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285, N 5. – P. 3451–3461. Клиническая значимость

364. Solakivi, T. Blood coagulation–dependent inflammation. Coagulation–dependent inflammation and inflammation–dependent thrombosis [Text] / T. Solakivi, S. Strukova // II Frontiers in Bioscience. – 2005. – N 11. – P. 59–80.

365. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids [Text] / L. Hagfors [et al.] // Nutrition & Metabolism. – 2005. – Vol. – P. 2–26.

366. Gould, J. F. The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / J. F. Gould, L. G. Smithers, M. Makrides // Am. J. Clin. Nutr. – 2013. – Vol. 97. – P. 531–544.

367. Сидельникова, В. М. Применение Омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности [Текст] / В. М. Сидельникова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 6. – С. 1–6.

368. Гаврисюк, В. К. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в медицине [Текст] / В. К. Гаврисюк // Украинский пульмонологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 5–10.

369. Титова, В. Н. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина [Текст] / В. Н. Титова, Д. М. Лисицын. – Москва: Изд. Триада, 2006. – 412 с.

370. Grandjean, P. Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants [Text] / P. Grandjean, K. S. Bjerve, P. Weihe // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 30, N 6. – P. 1272–1278.

371. Tate, J. Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women [Text] / J. Tate // *Womens Health.* – 2011. – Vol. 7, N 3. – P. 363–374.

372. Serhan, C. N. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes and neuroprotectins [Text] / C. N. Serhan // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2005. – Vol. 8, N 2. – P. 115–121.

373. Oh, S. F. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18 S E-serioresolvins in human leukocytes and murine inflammation [Text] / S. F Oh, P. S. Pillai // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, N 2. – P. 569–581.

374. Serhan, C. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products [Text] / C. N. Serhan, M. Wada, C. J. DeLong // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, N 31. – P. 22254–22266.

375. Uddin, M. Resolvins: natural agonists for resolution of pulmonary inflammation [Text] / M. Uddin // *Prog. Lipid Res.* – 2011. – Vol. 50, N 1. – P. 75–78.

376. Громова, О. А. Резолвины и нейропротектины: систематический анализ нейропротективных производных омега-3 ПНЖК [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // *Журнал неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова.* – 2011. – № 11. – С. 22–25.